

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25年5月22日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590119

研究課題名（和文）結核菌生菌特異的な宿主細胞傷害活性におけるインターロイキン1産生誘導機構の解析

研究課題名（英文）Role of interleukin-1 in the cytotoxicity of intact *Mycobacterium tuberculosis* against host cells

研究代表者

瀧井 猛将（TAKII TAKEMASA）

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：80244573

研究成果の概要（和文）：本研究において、結核菌は感染した宿主細胞からインターロイキン1や腫瘍壊死因子 α などのサイトカインの産生を促し、これらサイトカインが活性酸素種、活性窒素種を誘導して結核菌生菌特異的な宿主傷害活性の一部を担っていることが示唆された。また、真核生物のタンパク合成阻害剤が部分的に本傷害活性を阻害することから、結核菌生菌が感染した宿主細胞から産生されるタンパク性因子が細胞傷害活性を持つことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：This study revealed that reactive oxygen species and reactive nitrogen species from *Mycobacterium tuberculosis* infected cells partly causes the host cell death, through the production of pro-inflammatory cytokines, interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha from the infected host cell. Experiments using an inhibitor of protein synthesis in eukaryote, indicated that other factors from the infected host cells also contributed to this cytotoxic event.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：微生物・感染症学

1. 研究開始当初の背景

申請者は、毒力の異なるヒト・ウシ・トリ型の結核菌をヒト由来線維芽細胞株に感染させると、菌の毒力に応じて細胞傷害活性が認められることを見出している（*J. Interferon Cytokine Res.*, 2001）。一方、生菌は死菌より感染した宿主細胞からのIL-1産生を強く誘導することを報告している（*FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2009）。結核菌には毒素は報告されておらず、明快な

病原発現機構については未だ不明な点が多い。

他の関連した研究として、抗酸菌の菌体成分とIL-1や腫瘍壊死因子(TNF)などのサイトカインとのクロストークが研究されている（Maiti, D. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2001, Chan, E. D., *et al.*, *Infect. Immun.*, 2001, van den Blink, B., *et al.*, *J. Immunol.*, 2001, Hertz, C., *et al.*, *J. Immunol.*, 2001）。また、病原微生物認識レセプターである toll

like receptors (TLRs)の MAP キナーゼ活性化経路がTLR-2とTLR-4で異なることが報告されている(Re, F., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2001)。また、菌とサイトカインの相乗効果について、BCGとIL-12がTNF産生を相乗的に増強するとの報告があるが、作用機序は明らかにされていない(Xing, Z. *et al.*, *J. Leukc. Biol.*, 2000)。また、菌の病原性に関する研究として、結核菌のRD1領域に保存されている分泌装置 *esat6/cfp10* システムが注目されている。

2. 研究の目的

結核菌生菌特異的なIL-1誘導と宿主細胞傷害活性は菌の病原性とよく相関している。先述のように結核菌の分泌装置 *esat6/cfp10* システムはRD1領域に保存されている。一方、全てのBCG株は、親株の強毒株 *M. bovis* のゲノムから *esat6/cfp10* をコードするRD1領域が欠損している。そこで、本研究では生菌特異的な細胞傷害活性を解析するために、結核菌とBCGの細菌学的、及び、生化学的な違いの検討、及び、感染宿主細胞の免疫応答の違いについて検討を行った。本現象を引き起こす因子が、菌感染ヒトマクロファージ、及び、ヒト肺由来線維芽細胞株MRC-5から誘導されることから、培養上清からの細胞傷害活性因子の探索、同定を試みた。

平行して、本因子が感染の履歴や病態の進行、また、薬物治療により変化するののかを見るために感染動物を用いた検討を行った。

3. 研究の方法

菌株：*Mycobacterium bovis* BCG 亜株

(Australia ATCC 35739, Connaught ATCC 35745, Danish ATCC 35733, Glaxo ATCC 35741, Mexico ATCC 35738, Montreal ATCC 35735, Pasteur ATCC 35734, Phipps ATCC 35744, Russia ATCC 35740, Tice ATCC 35743)、Australia vaccine seed、Sweden 株は国立感染症研究所の山本三郎博士より供与を受けた。*M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 25618、Colorado State Universityより供与を受けた。*M. bovis*, *M. bovis* BCG Brazil, *M. smegmatis* は結核研究所より供与を受けた。各菌株はMiddlebrook 7H9 Broth/0.25% tween 80/10% ADC 培地にて培養した。

生化学試験：硝酸塩還元、カタラーゼ、tween80 水解、ウレアーゼ、ピラジナミダーゼ、PAS 分解試験、TCH 耐性の各試験は新結核菌検査指針2007(結核予防会)に従って行った。

感染実験：雌性C57BL/6マウスを用いた。感染させる菌として 1×10^6 cfu/mouse BCG Tokyo172 株、ヒト型結核菌株 *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv 1×10^5 cfu/mouse を用いた。

サイトカイン測定：ELISA(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)法にて行った。リンパ球の細胞表面マーカー検出：CD4、CD8、CD44、CD62L等の抗体で非細胞を処理後、フローサイトメトリー法を用いて行った。感染臓器中の結核菌数測定：組織懸濁液を寒天平板に塗布し、孵卵器で2週間培養後、コロニー数をカウントして算出した。カラム精製：結核菌感染マクロファージ、もしくはMRC-5細胞の培養上清をC-18カラムにて分画し、MRC-5細胞に対する傷害活性と抗菌活性を指標に目的画分の絞り込みを行った。

4. 研究成果

病原性の異なる抗酸菌種 (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*及びBCG ワクチン株、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium smegmatis*) を臨床検査で用いられている生化学試験の手法を用いて性質を比較した(FEMS Microbio. Lett. 2010)。酸化ストレスや酸化窒素ストレスに対応する菌の酵素の活性と過酸化水素や一酸化窒素に対する処理能と病原性との相関が得られた。

菌に対して殺菌的に働く活性酸素種や活性窒素種は量によっては宿主細胞にも影響を及ぼす。宿主細胞からのこれらの分子種の産生誘導にはIL-1やTNF- α が重要な働きをしていることが知られている。病原性の高い菌が宿主細胞IL-1やTNF- α 産生を誘導し、これらのサイトカインがさらに活性酸素種、活性窒素種を誘導し、そして、宿主細胞を傷害することが予想された。活性酸素種、活性窒素種の各種阻害剤を用いたところ、部分的に細胞傷害活性が阻害されたことから、活性酸素種、活性窒素種が一部作用していることが推測された。

結核菌生菌特異的な宿主細胞傷害活性は真核生物のタンパク合成阻害剤であるシクロヘキシミドで一部阻害されることから、感染細胞から誘導されるタンパク性因子であることが予想された。そこで、細胞傷害性因子を同定するために、ヒト線維芽細胞、及びヒトマクロファージに結核菌を3日間感染後、培養上清を各種カラムで分画し、細胞傷害活性を持つ画分を絞り込んだ。この画分は結核菌に対して抗菌的に働くことも明かにした。本因子は、インターロイキン1と相乗的に働いて結核菌の細胞傷害活性を引き起こすことが示唆された。

一方、本研究実施期間中にヒト高齢者に相当する週齢の老齢マウスにBCGワクチンが有効であることを見出した(Immuni. Ageing, 2010)。また、BCGの有効期間の検証を行ったところ、ヒト年齢換算およそ20~30

歳代になると免疫が落ちてくること、その現象が感染防御に関係しているサイトカインのシグナル伝達分子であるSTAT-3と関係していることを明らかとした(Vaccine, 2011)。また本研究室では抗結核活性を持つジチオカーバメート糖誘導体を複数見出し報告している(Bioorg Med Chem Lett., 2007, 2009, 2011)。当該化合物の活性本態であるジチオカーバメート類の中には抗酒癖薬として用いられているジスルフィラム(disulfiram:DSF)も含まれる。本研究実施期間中にDSFとその代謝物であるジメチルジチオカーバメート(dimethyldithiocarbamate:DDC)に多剤耐性菌に対して直接抗菌活性があること、及び、結核菌感染モデルマウスにおいて、DSF経口投与により抗菌活性が認められることを明らかとした(Antimicro. Agents Chemother., 2012)。これらの研究に用いたマウスから、細胞傷害活性因子が病態の進行や治療効果を検討することに用いる血清を得ることが出来た。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計13件)

- ① 瀧井猛将, 林 大介, 山本三郎
結核ワクチンの新しい展開
ファルマシア 2013, 49(3):206-10.
(査読無)
- ② Itoh S, Yamaoka N, Kamoshida G, Takii T, Tsuji T, Hayashi H, Onozaki K.
Staphylococcal superantigen-like protein 8 (SSL8) binds to tenascin C and inhibits tenascin C-fibronectin interaction and cell motility of keratinocytes.
Biochem Biophys Res Commun. 2013, 433(1):127-32. (査読有)
doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.050.
- ③ Adachi M, Okamoto S, Chujiyo S, Arakawa T, Yokoyama M, Yamada K, Hayashi A, Akita K, Takeno M, Itoh S, Takii T, Waguri-Nagaya Y, Otsuka T, Hayakawa K, Miyazawa K, Onozaki K.
Cigarette Smoke Condensate Extracts Induce IL-1-Beta Production from Rheumatoid Arthritis Patient-Derived Synoviocytes, But Not Osteoarthritis Patient-Derived Synoviocytes, Through Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent NF-Kappa-B Activation and Novel NF-Kappa-B Sites.
J Interferon Cytokine Res. 2013, in press.
- ④ Yokoyama R, Itoh S, Kamoshida G, Takii T, Fujii S, Tsuji T, Onozaki K.
Staphylococcal superantigen-like protein 3 binds to the Toll-like receptor 2 extracellular domain and inhibits cytokine production induced by Staphylococcus aureus, cell wall component, or lipopeptides in murine macrophages.
Infect Immun. 2012, 80(8):2816-25.
(査読有) doi: 10.1128/IAI.00399-12.
- ⑤ Horita Y, Takii T, Yagi T, Ogawa K, Fujiwara N, Inagaki E, Kremer L, Sato Y, Kuroishi R, Lee Y, Makino T, Mizukami H, Hasegawa T, Yamamoto R, Onozaki K.
Antitubercular activity of disulfiram, an antialcoholism drug, against multidrug- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates.
Antimicrob Agents Chemother. 2012, 56(8):4140-5. (査読有)
doi: 10.1128/AAC.06445-11.
- ⑥ Itoh S, Yokoyama R, Murase C, Takii T, Tsuji T, Onozaki K.
Staphylococcal superantigen-like protein 10 binds to phosphatidylserine and apoptotic cells.
Microbiol Immunol. 2012, 56(6):363-71.
(査読有)
doi:10.1111/j.1348-0421.2012.00452.x.
- ⑦ Xu J, Itoh Y, Hayashi H, Takii T, Miyazawa K, Onozaki K.
Dihydrotestosterone inhibits interleukin-1 α or tumor necrosis factor α -induced proinflammatory cytokine production via androgen receptor-dependent inhibition of nuclear factor- κ B activation in rheumatoid fibroblast-like synovial cell line.
Biol Pharm Bull. 2011, 34(11):1724-30.
(査読有)
- ⑧ Ozeki Y, Hirayama Y, Takii T, Yamamoto S, Kobayashi K, Matsumoto S.
Loss of anti-mycobacterial efficacy in mice over time following vaccination with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin.
Vaccine. 2011, 29(40):6881-7. (査読有)
doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.051.
- ⑨ Horita Y, Takii T, Kuroishi R, Chiba T, Ogawa K, Kremer L, Sato Y, Lee Y, Hasegawa T, Onozaki K.
Synthesis and evaluation of anti-tubercular activity of new dithiocarbamate sugar derivatives.
Bioorg Med Chem Lett. 2011, 21(3):899-903. (査読有)

- doi: 10.1016/j.bmcl.2010.12.084.
- ⑩ Okamoto S, Adachi M, Chujo S, Yamada K, Akita K, Itoh S, Takii T, Hayakawa K, Onozaki K.
Etiological role of cigarette smoking in rheumatoid arthritis: Nasal exposure to cigarette smoke condensate extracts augments the development of collagen-induced arthritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011, 404(4):1088-92. (査読有)
doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.118.
- ⑪ Ito T, Takii T, Maruyama M, Hayashi D, Wako T, Asai A, Horita Y, Taniguchi K, Yano I, Yamamoto S, Onozaki K.
Effectiveness of BCG vaccination to aged mice. *Immun Ageing.* 2010, 7:12. (査読有)
doi: 10.1186/1742-4933-7-12.
- ⑫ Chujo S, Okamoto S, Sunahara R, Adachi M, Yamada K, Hayashi H, Takii T, Hayakawa K, Onozaki K.
Cigarette smoke condensate extracts augment collagen-induced arthritis in mice. *Int Immunopharmacol.* 2010, 10(10):1194-9. (査読有)
doi: 10.1016/j.intimp.2010.06.026.
- ⑬ Hayashi D, Takii T, Mukai T, Makino M, Yasuda E, Horita Y, Yamamoto R, Fujiwara A, Kanai K, Kondo M, Kawarazaki A, Yano I, Yamamoto S, Onozaki K.
Biochemical characteristics among *Mycobacterium bovis* BCG substrains. *FEMS Microbiol Lett.* 2010, 306(2):103-9. (査読有)
doi:10.1111/j.1574-6968.2010.01947.x.
- [学会発表] (計28件)
- ① 花村菜月, 堀田康弘, 伊藤佐生智, 小川賢二, 八木哲也, 西森敬, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 瀧井猛将.
トリ型結核菌 *Mycobacterium avium* のアミノ酸代謝とアンモニア産生に関する研究. 第88回日本結核病学会総会 2013年3月27日(千葉)
- ② 宮竹佑治, 山本三郎, 瀧井猛将.
BCG Tokyo172株(I型・II型)間における酸化ストレス応答性の差異に関する研究. 第86回日本細菌学会総会 2013年3月18-20日(千葉)
- ③ 小川翔大, 小川賢二, 大原直也, 後藤義孝, 瀧井猛将.
酸性条件下における *Mycobacterium avium* の *arcA* mRNA 発現誘導の解析. 第86回日本細菌学会総会 2013年3月18-20日(千葉)
- ④ 宮竹佑治, 瀧井猛将, 谷口恵一, 林大介, 伊藤佐生智, 藤原永年, 矢野郁也, 山本三郎, 小野寄菊夫.
BCG 亜株(Tokyo172, connaught)間での抗原提示能の差異に関する研究
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2012 2012年11月18日(岐阜)
- ⑤ 花村菜月, 瀧井猛将, 宮田江里香, 筑比地慧, 伊藤佐生智, 山本龍二, 堀田康弘, 小川賢二, 八木哲也, 西森敬, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 後藤義孝, 小野寄菊夫.
トリ型結核菌 *Mycobacterium avium* の増殖とアンモニア産生に関する研究
フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジーシンポジウム 2012年10月26, 27日(名古屋)
- ⑥ 小川翔大, 瀧井猛将, 伊藤佐生智, 山本龍二, 堀田康弘, 花村菜月, 宮田江里香, 小川賢二, 八木哲也, 大原直也, 後藤義孝, 藤原永年, 前田伸司, 西森敬, 山崎利雄, 小野寄菊夫.
非結核性抗酸菌 *Mycobacterium avium* の pH 環境変化における *arcA* 遺伝子発現の解析.
第24回微生物シンポジウム 2012年9月3, 4日(大阪)
- ⑦ 花村菜月, 堀田康弘, 小川賢二, 八木哲也, 西森敬, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 伊藤佐生智, 瀧井猛将.
Mycobacterium avium 亜種 (*avium*・*hominissuis*) 間での酸性環境下における菌体外 pH 上昇に関するアンモニア産生経路の研究.
第87回結核病学会 2012年5月10, 11日(広島)
- ⑧ 谷口恵一, 林大介, 伊藤佐生智, 矢野郁也, 山本三郎, 瀧井猛将.
自然加齢マウスを用いた BCG ワクチンの有効性とブースト効果に関する研究.
第87回結核病学会 2012年5月10, 11日(広島)
- ⑨ 長谷川倫宏, 堀田康弘, 伊藤佐生智, 瀧井猛将.
抗結核作用を示すジチオカルバメート糖誘導体 OCT313 の動態解析.
第87回日本結核病学会 2012年5月10, 11日(広島)
- ⑩ 小川翔大, 瀧井猛将, 山本龍二, 堀田康弘, 花村菜月, 小川賢二, 八木哲也, 西森敬, 大原直也, 後藤義孝, 藤原永年, 前田伸司, 伊藤佐生智, 小野寄菊夫.
Mycobacterium avium subsp. *hominissuis* 特異的な菌体外 pH 上昇に関する研究.
日本薬学会 第132年会 2012年3月30

- 日 (札幌)
- ⑪ 長谷川倫宏, 瀧井猛将, 堀田康弘, 筑比地慧, 千葉拓, 小野寄菊夫.
抗結核作用を示すジチオカルバメート糖誘導体の pharmacokinetics に関する研究.
日本薬学会 第 132 年会 2012 年 3 月 30 日 (札幌)
- ⑫ 谷口恵一, 瀧井猛将, 宮竹佑治, 林大介, 伊藤佐生智, 矢野郁也, 山本三郎, 丸山光生, 小野寄菊夫.
BCG ワクチン接種自然加齢マウスにおけるメモリー細胞と Th1 応答の解析.
日本薬学会 第 132 年会 2012 年 3 月 30 日 (札幌)
- ⑬ Takemasa Takii, Keiichi Taniguchi, Saki Suda, Daisuke Hayashi, Ikuya Yano, Saburo Yamamoto, Kikuo Onozaki.
Immunological and biochemical properties of *Mycobacterium bovis* BCG sub-strains
US-JAPAN cooperative medical science program, 46th tuberculosis and leprosy research conference, Dec. 7-9, 2011, Saitama, Japan
- ⑭ 谷口恵一, 瀧井猛将, 林大介, 伊藤佐生智, 矢野郁也, 山本三郎, 丸山光生, 小野寄菊夫.
The duration of efficacy of BCG vaccination in murine TB model.
BCG の免疫持続に関する研究
第 40 回日本免疫学会総会・学術集会 2011 年 11 月 27-29 日 (千葉)
- ⑮ 谷口恵一, 須田早紀, 林大介, 山本三郎, 伊藤佐生智, 瀧井猛将, 小野寄菊夫.
結核ワクチン株 *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo-172 I, II 型における酸化ストレスの影響.
フォーラム 2011 衛生薬学・環境トキシコロジー 2011 年 10 月 27, 28 日 (金沢)
- ⑯ Shouta Ogawa, Takemasa Takii, Ryuji Yamamoto, Yasuhiro Horita, Natsuki Hanamura, Kenji Ogawa, Tetsuya Yagi, Naoya Ohara, Yoshitaka Goto, Nagatoshi Fujiwara, Shinji Maeda, Kikuo Onozaki.
Production of ammonia by *Mycobacterium avium* in acidic condition.
The International Union of Microbiological Societies 2011 Congress 2011 年 9 月 10 日 (札幌)
- ⑰ 長谷川倫宏, 瀧井猛将, 堀田康弘, 千葉拓, 森雅美, Angala Shiva, Chatterjee Delphi, Dean Crick, 小野寄菊夫.
ジチオカルバメート糖誘導体の抗結核作用に関する研究.
第 23 回微生物シンポジウム 2011 年 9 月 3, 4 日 (千葉)
- ⑱ 谷口恵一, 林大介, 伊藤佐生智, 矢野郁也, 山本三郎, 瀧井猛将.
BCG 亜株の抗原提示能の差異に関する研究.
第 86 回結核病学会 2011 年 6 月 2, 3 日 (東京)
- ⑲ 堀田康弘, 瀧井猛将, 千葉拓, 藤原永年, 小川賢二, 黒石隆司, 稲垣衣美, 小野寄菊夫.
ジチオカルバメート誘導体の抗結核作用の機序についての検討.
日本薬学会 第 131 回年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)
- ⑳ 谷口恵一, 瀧井猛将, 林大介, 丸山光生, 小野寄菊夫.
Mycobacterium bovis BCG の免疫持続に関する研究.
日本薬学会 第 131 回年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)
- ㉑ 長谷川倫宏, 瀧井猛将, 堀田康弘, 千葉拓, 黒石隆司, 小野寄菊夫.
2-acetamide-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl *N,N*-dimethyldithiocarbamate (OCT313) の抗結核作用についての検討.
日本薬学会 第 131 回年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)
- ㉒ 山本龍二, 瀧井猛将, 堀田康弘, 小川賢二, 小野寄菊夫.
トリ型結核菌亜種のアンモニア産生における Arginine deiminase の関与.
第 9 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2010 2010 年 10 月 2 日, 3 日 (京都)
- ㉓ 谷口恵一, 瀧井猛将, 林大介, 矢野郁也, 山本三郎, 丸山光生, 小野寄菊夫.
BCG 亜株の抗原提示能の差異および BCG ワクチンの有効性に関する研究.
第 2 回微生物シンポジウム 2010 年 9 月 3, 4 日 (大阪)
- ㉔ D. Hayashi, T. Takii, N. Fujiwara, Y. Fujita, I. Yano, S. Yamamoto, M. Kondo, E. Yasuda, E. Inagaki, K. Kanai, A. Fujiwara, Y. Horita, K. Taniguchi, T. Chiba, K. Onozaki.
Comparable studies of immunostimulating activities in vitro among *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin (BCG) substrains.
14th International Congress of Immunology 2010, Kobe, Japan - August 22 - 27, 2010
- ㉕ 瀧井猛将.
抗酒薬ジスルフィラムの抗結核薬への応用
第 9 回バイオテクノロジー国際会議 2010 年 6 月 30 日 (東京)
- ㉖ 堀田康弘, 小川賢二, 瀧井猛将.

抗酒癖薬ジスルフィラムの結核菌特異的な作用に関する研究.

第 85 回日本結核病学会総会. 2010 年 5 月 21 日 (京都)

- ②7 山本龍二, 小川賢二, 堀田康弘, 瀧井猛将.

トリ型結核菌亜種のアンモニア産生における arginine deiminase の関与.

第 85 回日本結核病学会総会. 2010 年 5 月 21 日 (京都)

- ②8 谷口恵一, 市川和哉, 小川賢二, 堀田康弘, 瀧井猛将.

推定病原性因子のサイトカイン誘導能についての研究

第 85 回日本結核病学会総会. 2010 年 5 月 21 日 (京都)

[図書] (計 3 件)

- ① (執筆分担) 瀧井猛将

薬学用語辞典

日本薬学会編, 東京化学同人 (2012)

- ② Takemasa Takii, Yasuhiro Horita, Ryuji Kuroishi, Taku Chiba, Mashami Mori, Tomohiro Hasegawa, Tastuya Ito, Tatsuaki Tagami, Tetsuya Ozeki, Saotomo Itoh and Kikuo Onozaki:

The potential therapeutic usage of dithiocarbamate sugar derivatives for multi-drug resistant tuberculosis.

Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance, Pere-Joan Cardona (Ed.), InTech, p263-272. (2012)

ISBN: 978-953-307-948-6,

- ③ Editors: Takemasa Takii, Jun-ichi Maeyama, Saburo Yamamoto:

BCG - Vaccine and Adjuvant -

Japan Anti-Tuberculosis Association (2011)

ISBN: 978-4-87451-270-8

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 抗凝固薬及びその用途

発明者: 伊藤佐生智, 瀧井猛将, 小野寄菊夫,

横山領介, 辻勉, 鴨志田剛

権利者: 公立大学法人名古屋市立大学

種類:

番号: 特願 2011-090473

出願年月日: 平成 23 年 4 月 14 日

国内外の別: 国内

名称: 抗結核薬及びその用途 (ジスルフィラム)

発明者: 瀧井猛将, 堀田康弘, 稲垣衣美, 小野寄菊夫

権利者: 公立大学法人名古屋市立大学

種類:

番号: PCT/2010/050665, 公開:

WO2010/087260

出願年月日: 平成 22 年 1 月 21 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/esk/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧井 猛将 (TAKII TAKEMASA)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号: 80244573