

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790483

研究課題名(和文)新規マトリックス・アンカー探索のための細菌性コラーゲンセンサーとアドヘジンの解析

研究課題名(英文)Characterization of bacterial collagen sensor and adhesin for screening of new matrix anchors

研究代表者

美間 健彦(Mima, Takehiko)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：80596437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：ビブリオ属の細菌であるVibrio alginolyticusは、コラーゲンが存在するときのみコラゲナーゼを産生する。これは本菌がコラーゲンに対するセンサーを持っていることを示している。コラゲナーゼの産生を簡便に判定できる方法を開発してスクリーニングを行い、コラゲナーゼの発現を調節している遺伝子を同定した。本研究の結果、二成分制御系が本菌のコラゲナーゼの発現を調節していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Vibrio alginolyticus produces collagenase only when collagen is present. This shows that V. alginolyticus possesses the sensor for collagen. Isolating mutants that are deficient in collagenase production using newly invented method identified genes that regulate production of collagenase in V. alginolyticus. As the result, two-component regulatory system was identified to regulate the expression of collagenase in V. alginolyticus.

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)

キーワード：コラゲナーゼ ビブリオ 発現調節 二成分制御系 遺伝子発現 毒素

## 1. 研究開始当初の背景

*Clostridium* 属のガス壊疽菌群は、コラゲナーゼを産生して結合組織中の膠原線維を分解し、感染を拡大する。本酵素の構造活性相関を検討したところ、三種類のセグメントからなることが判明した。C 末端セグメントは膠原線維や不溶性コラーゲンへ結合するコラーゲン結合ドメイン(CBD)であり、コラーゲン分子の三重らせん構造を特異的に認識することが明らかとなった。CBD を用いて生理活性物質を膠原線維に富む結合組織にアンカーリングすることにより、局所で長時間作用させることができた。さらに、以下の3つの事例のように、コラーゲン結合性を付与した生理活性物質が再生医療に応用できることを示した。

(1)これまでの共同研究で、線維芽細胞を含むコラーゲン溶液から人工真皮に相当する高密度結合組織を作製することに成功した。この人工真皮の表層に表皮成長因子-CBD 融合タンパク質(EGF-CBD)をアンカーリングしてヒト表皮細胞を増殖させたところ、表皮層に相当する角化を伴った重層扁平上皮層を形成できた(特許申請 PCT/JP2010/051123)。

(2)高密度コラーゲンパッチを EGF-CBD 溶液に短時間浸漬し、ラットの外耳道側から鼓膜穿孔部を覆うように移植した。移植後7日目には、治療側は穿孔が閉鎖したが、コントロール側では閉鎖例はなかった。鼓膜の内側から手術用顕微鏡で観察したところ、全例で治療耳は鼓膜の内側が滑らかに周囲と連続しており、血管新生も認められ、生着が確認された。

(3)血管内皮細胞増殖因子 A-CBD 融合タンパク質(VEGF-A-CBD)を、(2)と同様に高密度コラーゲンパッチに結合させ、ラットの鼓膜穿孔部に移植した。7日後、VEGF-A-CBD 側では、有意な血管新生の増加が認められた。コントロール側は、パッチ周囲に血管新生をわずかに認めるのみであった(特許申請 特願2010-110694)。

## 2. 研究の目的

上記の背景から、本薬物送達システム(DDS)は再生医療における有望な薬物シースであると考えられる。我々は今後、種々の生理活性物質を多様な細胞外マトリックス分子にアンカーリングすることにより、その応用範囲を拡大したいと考えている。本研究は現在用いているガス壊疽菌群コラゲナーゼの CBD とは全く基質特異性の異なるアンカー分子や、マトリックス分子への結合力、結合時間の異なるアンカー分子を探索することを通して、細菌生理学の分子論的背景を研究し、かつ本 DDS の適応範囲を飛躍的に拡大することを目的としている。

(1)基質特異性の異なる CBD: ヒトのコラーゲ

ンは 30 種類以上存在することが報告されている。その中には各組織に特徴的に存在するものがある。例えば関節軟骨の主成分は II 型コラーゲンであり、基底膜の主成分は IV 型コラーゲンである。従って特定の型のコラーゲンに特異的に結合する CBD があれば、そのコラーゲンが豊富に存在する組織に特異的に生理活性物質をアンカーリングでき、生理活性物質の作用を発揮させたい場所で局所的に発揮させることができる。さらに生理活性物質の中には、一つの生理活性物質が複数の細胞に対して異なった作用を持つものも少なくない。基質特異性の高いアンカーを用いれば、その様な生理活性物質の作用が目的以外の部位で発揮されることによる副作用の抑制にもつながると考えられる。

(2)結合力、結合時間の異なる CBD: コラーゲン分子への結合力の強い CBD は、コラーゲン分子に長時間結合していると考えられる。そこで、現在用いているガス壊疽菌コラゲナーゼの CBD よりもコラーゲンへの結合力の強い CBD があれば、生理活性物質の効果をさらに長時間発揮させることが期待される。一方、使用する生理活性物質や適用例によっては、生理活性物質の作用を比較的短時間発揮したい場合もあると考えられる。その様な場合には、コラーゲンへの結合力の弱い CBD が有用であると考えられる。このようにコラーゲン分子への結合力の異なる CBD があれば、生理活性物質の作用時間をコントロールすることができると考えられる。

上記の目的を達成するために、*Vibrio* のコラーゲン・センサーの探索を行う。*Vibrio cholerae* や *V. vulnificus* などの *Vibrio* 属細菌もコラゲナーゼを産生する。そのうち *V. alginolyticus* は海洋性の細菌であり、主に魚類に創傷感染し、時にヒトにも角膜炎や外耳道炎を起こす。興味深いことに、*V. alginolyticus* のコラゲナーゼ産生は、コラーゲン依存性である。すなわちコラーゲンを添加した培地で培養した場合にはコラゲナーゼを産生するが、コラーゲンの無い培地で培養した場合には産生しない。このことは *V. alginolyticus* がコラーゲンを検出するためのセンサー分子を持っていることを示している。このセンサー分子は培地中のコラーゲンを検出していることから、コラーゲンへの結合能を持つと考えられる。そのコラーゲン・センサーを同定、解析するとともにその CBD が新規アンカー分子として利用できるか検討する。コラゲナーゼの発現がコラーゲンの存在によって制御されているメカニズムを解明することは、*V. alginolyticus* の病原性を発揮するメカニズムを理解する上でも有意義と考えられる。

### 3. 研究の方法

(1) コラゲナーゼ産生能欠損株のスクリーニング *V. alginolyticus* のコラゲナーゼの産生を簡便に判定できるスクリーニング法を開発した。コラーゲン・ザイモグラフィー (Biochem Biophys Res Commun, 107:1173-8, 1982) を応用してコラーゲン繊維を固相化したマイクロプレートを作製した。作製したマイクロプレートに *V. alginolyticus* の培養液を加えて反応させた後、残存するコラーゲン繊維を CBB で染色することにより、コラゲナーゼの産生を判定した。

(2) トランスポゾン (Tn) ・ランダムミュタジェネシスおよび Tn 挿入遺伝子の同定 *mariner* トランスポゾン (PNAS, 105:8736-41, 2008) を用いたランダムミュタジェネシスを行い、コラゲナーゼ産生能を欠損した変異株を分離した。Tn 発現プラスミドを野生株に導入し、Tn 挿入変異株を分離した。得られた Tn 挿入変異株の培養液中のコラゲナーゼを (1) の方法により調べ、コラゲナーゼ産生能を欠損した変異株を分離した。Tn には大腸菌が利用できる複製開始点が含まれているため、形質転換株から染色体 DNA を調製し、Tn 領域に切断部位のない制限酵素で消化後、ライゲーションしたものを大腸菌に導入することにより、Tn 挿入部位周辺領域の染色体 DNA を含むプラスミドを得た。その後 Tn 配列に結合するプライマーを用いて、Tn 挿入部位周辺の塩基配列を決定することにより、Tn の挿入により破壊された遺伝子を同定した。

(3) 遺伝子欠損株および相補株の構築 相同組換えを用いて遺伝子欠損株を構築した。遺伝子破壊用の DNA 断片を PCR を用いて構築した。構築した DNA 断片を遺伝子破壊用プラスミドに挿入した。構築した組換えプラスミドを接合伝達により *V. alginolyticus* に導入し、クロラムフェニコール耐性になることを指標にして1回目の相同組換えが起こった株を分離した。1回目の相同組換えが起こった株をスクロースを含む培地で培養することにより、2回目の相同組換えが起こった株を分離した。遺伝子が欠損されていることを PCR により確認した。遺伝子を PCR により増幅し、遺伝子発現用プラスミドに挿入した。得られた組換えプラスミドを接合伝達により *V. alginolyticus* に導入した。

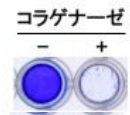
(4) タンパク質の精製 タンパク質は GST 融合タンパク質として精製した。タンパク質をコードする遺伝子を GST 融合タンパク質発現プラスミドに挿入した。得られた組換えプラスミドを大腸菌 BL21 株に導入した。得られた形質転換株を対数増殖期まで培養後、IPTG を添加しタンパク質の発現を誘導した。誘導後、集菌しフレンチプレスにより菌体を破碎した。菌体破碎液を遠心することにより cleared lysate を得た。得られた cleared

lysate から Glutathione Sepharose ビーズを用いたアフィニティー・クロマトグラフィーによりタンパク質を精製した。

(5) *in vitro* リン酸化実験 (3) で精製したタンパク質を用いて *in vitro* リン酸化実験を行った。精製したタンパク質と [γ-<sup>32</sup>P]ATP を混ぜて反応後、SDS-PAGE を行った。電気泳動後のゲルのオートラジオグラフィーをとり、タンパク質への <sup>32</sup>P の取り込みを検出した。

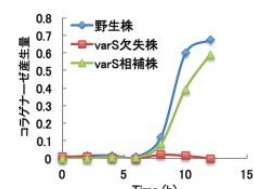
### 4. 研究成果

(1) コラゲナーゼ産生能欠損株のスクリーニング法の開発 研究の方法の(1)に示したコラゲナーゼ産生能を欠損した変異株の新規スクリーニング法を開発した。この方法はコラーゲン・ザイモグラフィーを応用してマイクロプレートに固相化したコラーゲン繊維の分解を指標にして、コラゲナーゼ産生の有無を判定する方法である。コラーゲン繊維を固相化したマイクロプレートに、コラゲナーゼ活性のある培養液と、コラゲナーゼ活性のない培養液を加えて反応させた。その結果、コラゲナーゼ活性のある培養液を加えたウェルのコラーゲン繊維が分解された(右図)。他方、コラゲナーゼ活性のない培養液を加えたウェルのコラーゲン繊維は分解されなかった(右図)。この結果から、この方法を用いて培養液中のコラゲナーゼ活性の有無を判定できることが明らかとなった。



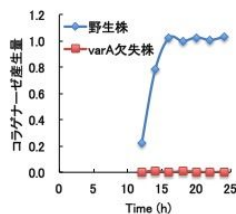
(2) コラゲナーゼ産生能欠損株の分離および欠失遺伝子の同定 研究の方法(2)に示したように、トランスポゾン (Tn) を用いて *V. alginolyticus* の染色体 DNA 上の遺伝子をランダムに破壊した。得られた Tn 挿入変異株のコラゲナーゼ産生を(1)のスクリーニング法により調べた。約 12,000 株の Tn 挿入変異株のコラゲナーゼ産生を調べたところ、21 株のコラゲナーゼ産生能を欠損した変異株が得られた。それら変異株の染色体 DNA 上の Tn 挿入部位を同定したところ、2 株で二成分制御系のセンサー・ヒスチジンキナーゼ (HK) をコードする遺伝子 (*varS*) に Tn が挿入されていた。この結果から *varS* が *V. alginolyticus* のコラゲナーゼ産生に関与していることが示唆された。

(3) センサー・ヒスチジンキナーゼ (*VarS*) の解析 *V. alginolyticus* の野生株の染色体 DNA 上の *varS* を欠失した変異株を構築した。得られた *varS* 欠失株はコラゲナーゼを産生しなかった(右図)。次に *varS* 欠失株に野生型の *varS* 発現プラスミドを導入したところ、コラゲナーゼ



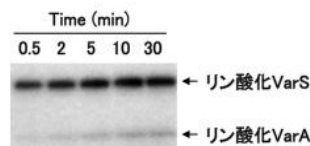
の産生が相補された(前項図)。さらに RT-PCR 法により各株のコラゲナーゼ遺伝子の発現量を調べた。その結果、*varS* 欠失株はコラゲナーゼを発現しておらず、*varS* 相補株ではコラゲナーゼの発現が相補されていた。以上の結果から、*varS* が *V. alginolyticus* のコラゲナーゼ産生に関与していることが明らかとなった。

(4)レスポンス・レギュレーター(VarA)の同定と解析 二成分制御系は、HK とレスポンス・レギュレーター(RR)の二成分から構成される。HK が環境中のシグナルをセンスすることにより自己をリン酸化し、そのリン酸基を RR に転移する。RR はリン酸化されることにより活性化され、環境シグナルに応じた遺伝子発現を調節する。そこで *V. alginolyticus* の染色体 DNA 配列を探索した結果、VarS とともに機能することが予想される RR をコードする遺伝子(*varA*)が同定された。そこで *V. alginolyticus* の野生株の染色体 DNA 上の *varA* を欠失した変異株を構築した。構築した *varA* 欠失株はコラゲナーゼを産生しなかった(右図)。



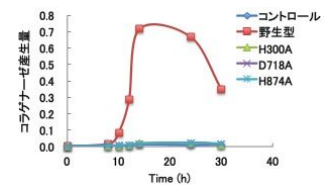
次に *varA* 欠失株に野生型の *varA* 発現プラスミドを導入したところ、コラゲナーゼの産生が相補された。さらに RT-PCR 法により各株のコラゲナーゼ遺伝子の発現量を調べた。その結果、*varA* 欠失株ではコラゲナーゼを発現しておらず、*varA* 相補株ではコラゲナーゼの発現が相補されていた。以上の結果から、*varA* も *V. alginolyticus* のコラゲナーゼ産生に関与していることが明らかとなった。

(5)HK と RR 間のシグナル伝達の解析 二成分制御系は HK と RR がリン酸基の転移を介してシグナルの伝達を行う。そこで、VarS と VarA もリン酸基の転移を行うのか調べた。初めに研究の方法(4)に示した方法により、VarS と VarA を精製した。初めに精製した VarS と [<sup>32</sup>P]ATP を用いて、研究の方法(5)に示した方法により *in vitro* リン酸化実験を行った。その結果 VarS の速やかな自己リン酸化が観察された。次に、予め [<sup>32</sup>P]ATP と反応させてリン酸基を取り込ませておいた VarS と、VarA とを混ぜて反応させたところ、VarS から VarA へのリン酸基の転移が観察された(右図)。

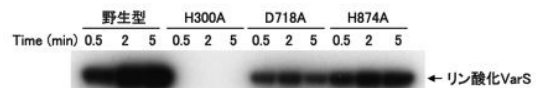


以上の結果から、VarS と VarA がリン酸基の転移を介したシグナル伝達を行うことが確認された。このことから、VarS と VarA が二成分制御系を構成していることが明らかとなった。

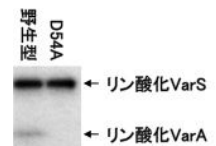
(6)HK のリン酸化に関するアミノ酸残基の同定 VarS のアミノ酸配列を調べたところ、リン酸基の転移に関する 3 つのアミノ酸残基(H300、D718、H874)が推定された。そこで、それらのアミノ酸残基をそれぞれアラニンに置換した変異型 VarS を発現するプラスミドを構築した。構築した変異型 VarS 発現プラスミドを *varS* 欠失株に導入したところ、どの変異型 VarS 発現



プラスミドもコラゲナーゼ産生を相補しなかった(右図)。この結果から、それら 3 つのアミノ酸残基が VarS の機能にとって重要であることが明らかとなった。次に大腸菌株を用いてそれぞれの変異型 VarS を精製し、得られたタンパク質を用いて *in vitro* リン酸化実験を行った。その結果、VarS(H300A)では自己リン酸化が観察されなかった(下図)。一方、VarS(D718A)および VarS(H874A)では、野生型 VarS より弱いものの自己リン酸化が観察された(下図)。以上の結果から、H300 残基は最初の自己リン酸化に、D718 および H874 残基はリン酸基の転移に関与していることが示唆された。



(7)RR のリン酸化に関するアミノ酸残基の同定 VarA のアミノ酸配列を調べたところ、VarS からのリン酸基の転移に関するアミノ酸残基(D54)が推定された。そこで D54 残基をアラニンに置換した変異 VarS (VarS(D54A)) を大腸菌株を用いて精製した。精製したタンパク質を用いて *in vitro* リン酸化実験を行った。その結果 VarA(D54A)へは VarS からのリン酸基の転移が観察されなかった(右図)。このことから、D54 残基は VarS からのリン酸基の転移を受けると推定された。



(8)まとめ 本研究の結果、VarS/VarA 二成分制御系は *V. alginolyticus* のコラゲナーゼ産生を制御していることが明らかとなった。今後、VarS がコラーゲンを認識しているかを明らかにすることで、新規マトリックス・アンカーの候補となる可能性がある。

現在臨床において抗菌薬に耐性を示す薬剤耐性菌による感染が大変大きな問題となっている。その様な中で抗菌作用に頼らない新しい機構の感染症治療薬の研究が盛んに行われている。そのうち最もよく研究されているものの一つが、細菌の産生する毒素の産生や活性を阻害するものである。毒素の産生や

活性を抑えることによって、感染しても発症を抑えておき、その間に宿主の免疫系などによって細菌が排除されるのを期待するというものである。コラゲナーゼは *V. alginolyticus* が産生する毒素の一つである。したがって VarS/VarA 二成分制御系によるコラゲナーゼ発現調節の機構を阻害する物質は、毒素産生阻害剤といった全く新しい新規ビブリオ感染症治療薬となり得る。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. Uchida K, Matsushita O, Naruse K, Mima T, Nishi N, Hattori S, Ogura T, Inoue G, Tanaka K, Takaso M (2014) Acceleration of periosteal bone formation by human basic fibroblast growth factor containing a collagen-binding domain from *Clostridium histolyticum* collagenase. *Journal of biomedical materials research Part A* 102: 1737-1743. DOI: 10.1002/jbm.a.34841. 査読有
2. Putty S, Rai A, Jamindar D, Pagano P, Quinn CL, Mima T, Schweizer HP, Gutheil WG (2011) Characterization of d-boroAla as a Novel Broad-Spectrum Antibacterial Agent Targeting d-Ala-d-Ala Ligase. *Chem Biol Drug Des* 78: 757-763. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01210.x. 査読有
3. Mima T, Schweizer HP, Xu ZQ (2011) In vitro activity of cethromycin against *Burkholderia pseudomallei* and investigation of mechanism of resistance. *J Antimicrob Chemother* 66: 73-78. DOI: 10.1093/jac/dkq391. 査読有
4. Mima T, Kvitko BH, Rhoil DA, Page MG, Desarbre E, Schweizer HP (2011) In vitro activity of BAL30072 against *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Antimicrob Agents* 38: 157-159. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.03.019. 査読有
5. Iwashiro H, Hosoya S, Hirai K, Mima T, Ohashi S, Aihara T, Ito S, Ohara S, Adachi E (2011) Characterization of dense artificial connective tissues generated in a newly designed bioreactor. *Connect Tissue Res* 52: 340-352. DOI: 10.3109/03008207.2010.531801. 査読有

[学会発表](計18件)

1. 美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、横田

憲治、松下 治、*Vibrio alginolyticus* の VarS/VarA に二成分制御系によるコラゲナーゼ発現調節機構の解析、第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 27 日、28 日、東京

2. 松下 治、美間健彦、山本由弥子、鈴木智典、横田憲治、Drug delivery based on clostridial collagenase showed therapeutic effects in orthopedic surgery、第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26 日、東京
3. 横田憲治、鈴木 綾、美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、松下 治、小熊惠二、林俊治、平井義一、ピロリ菌抗体陰性早期胃癌患者における抗体価の検討、第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26 日、東京
4. 山本由弥子、鈴木智典、美間健彦、横田憲治、松下 治、小熊惠二、三叉神経における A 型ボツリヌス神経毒素の取り込みと軸索輸送、第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26 日、東京
5. 美間健彦、*Vibrio alginolyticus* のコラゲナーゼの発現誘導機構の解明、第 1 回感染研-岡山大連携大学院シンポジウム、2013 年 12 月 18 日、岡山
6. 美間健彦、前田恵子、白川 拓、鈴木智典、山本由弥子、横田憲治、徳光 浩、松下 治、*Vibrio alginolyticus* のコラゲナーゼの発現誘導機構の解明、第 47 回腸炎ビブリオシンポジウム、2013 年 11 月 15 日、広島
7. 前田恵子、美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、横田憲治、松下 治、*Vibrio alginolyticus* のコラゲナーゼの発現誘導機構の解明、第 66 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2013 年 10 月 12 日、広島
8. 横田憲治、鈴木 綾、小熊惠二、前田恵子、美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、松下 治、*Helicobacter pylori* 感染による胃癌検診(ABC 検診)の改良、第 66 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2013 年 10 月 12 日、広島
9. Joshua Sakon, Keisuke Tanaka, Rohana Liyanage, Jackson O. Lay, Jr, Ryan Bauer, Takehiko Mima, Shunji Hattori, Osamu Matsushita, Differential targeting mechanism of prototypical collagen binding domains from clostridial collagenase, GRC-collagen, 2013 年 7 月 14 日~19 日、New Hampshire (USA)
10. Keisuke Tanaka, Rohana Liyanage, Jackson O. Lay, Jr, Ryan Bauer, Takehiko Mima, Shunji Hattori, Osamu Matsushita and Joshua Sakon, Identification of binding sequence on porcine type I

collagen by collagen-binding domain from Clostridial collagenase ColG、GRC-collagen、2013年7月14日～19日、New Hampshire (USA)

11. 美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、横田憲治、松下 治、*Vibrio alginolyticus* の collagenase 産生誘導機構の解明、第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18 日、20 日、東京
12. 松下 治、美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、横田憲治、Structural comparison of collagen-binding domain derived from *Clostridium histolyticum* collagenases、第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18 日、20 日、東京
13. 山本由弥子、鈴木智典、美間健彦、藤田久美子、横田憲治、小熊恵二、松下 治、E 型ボツリヌス毒素は、A 型ボツリヌス毒素と異なるメカニズムにより Caco-2 細胞へ結合する、第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18 日、20 日、東京
14. 横田憲治、松下 治、山本由弥子、鈴木智典、美間健彦、小熊恵二、林俊治、平井義一、*Helicobacter pylori* 日本人株抗原に対する IgG 抗体価の検討、第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18 日、20 日、東京
15. 美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、横田憲治、小出隆規、松下 治、*Vibrio alginolyticus* の collagenase 産生誘導機構の解明、第 65 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2012 年 10 月 21 日、徳島
16. 松下 治、美間健彦、鈴木智典、山本由弥子、横田憲治、小出隆規、安達栄治郎、玉井栄治、宮田茂、南純三郎、岡部昭延、ガス壊疽菌群コラゲナーゼの基質認識機構の解明と臨床応用、第 65 回日本細菌学会中国・四国支部総会、2012 年 10 月 21 日、徳島
17. 松下 治、美間健彦、安達栄治郎、小出隆規、Bacterial collagen-binding domain -Molecular basics and clinical applications-、第 85 回日本細菌学会総会、2012 年 3 月 27 日、長崎
18. Osamu Matsushita、Takehiko Mima、Eijiro Adachi、Joshua Sakon、Nozomu Nishi、Takenori Miyashita、Nozomu Mori、Joe Inoue、Masakazu Hattori、Minekatsu Akimoto、Akira Takeda、Medical Application of Clostridial Toxins; 2) Collagenase、第 84 回日本細菌学会総会、2011 年 9 月 9 日、北海道

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病原細菌学分野ホームページ

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/saikin/Bacteriology/Welcome.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

美間 健彦(MIMA TAKEHIKO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：80596437