

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253029

研究課題名(和文) エフェクターと宿主標的分子間相互作用を基軸としたサルモネラ感染分子機構の解明

研究課題名(英文) Studies on Salmonella infection and host response based on the interaction between effector and its host target

研究代表者

山本 友子 (Yamamoto, Tomoko)

千葉大学・真菌医学研究センター・特任教授

研究者番号：60110342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円

研究成果の概要(和文)：サルモネラ感染分子機構解明を目的として、我々が開発した*in silico*インタラクトーム解析で見出したエフェクターのうち、宿主の自然免疫応答を攪乱する2つについて、病原戦略上の機能を解明した。STM2614の標的分子としてLSm8を同定した。STM2614は、Caspase-8の活性化制御を介して感染宿主細胞の運命を決定することを明らかにした。STM1239の標的分子としてHO-1(heme oxygenase-1)を同定した。STM1239はサルモネラ感染初期に、HO-1の小胞体結合部位に作用することで、HO-1の核への移行を阻害し、アポトーシスを誘導し、感染拡大に寄与すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To dissect the molecular mechanism of Salmonella infection, we previously established the accurate prediction system for screening effectors on a genome-wide scale. Here, we characterized two candidates of novel effector, STM2614 and STM1239 and revealed their functions on Salmonella infection. STM2614 was injected into macrophage cytoplasm and activated caspase-8 which has two opposing functions namely as an initiator of an apoptosis and in a non-apoptotic role including induction of the pro-inflammatory response. As a molecule in macrophage targeted by STM2614, LSm8 was identified. STM1239 was injected into macrophage cells. As a molecule in macrophage targeted by STM1239, HO-1 (heme-oxygenase-1) was identified. STM1239 is capable of binding to the C-terminal transmembrane region of HO-1, suggesting the inhibition of its translocation into nucleus. It is suggested that STM1239 contributes the Salmonella infection by inhibiting the protective effect of HO-1 on its infection.

研究分野：細菌学

キーワード：エフェクター サルモネラ 細菌病原性 Caspase-8 HO-1

1. 研究開始当初の背景

サルモネラをはじめ多くの病原細菌の病原戦略は、エフェクターと呼ばれる病原タンパクと宿主細胞標的分子間の相互作用を基盤としている。エフェクターは、進化した病原タンパク輸送装置(3型分泌装置:T3SSと略す)によって宿主細胞へ注入され、宿主細胞の高次機能を収奪あるいは破壊して、種々の感染現象を引き起こす。サルモネラは2組のT3SS(SPI1-T3SSとSPI2-T3SS)を持つが、SPI1-T3SSにより注入されたエフェクターの一部は、腸管粘膜上皮細胞への侵入、炎症反応の誘発や抑制、マクロファージや樹状細胞の細胞死誘導等に関わり、SPI2-T3SSにより輸送されたエフェクターの一部は、マクロファージ細胞内で菌を囲む膜胞(SCV)形成とその中で生存・増殖に必要な諸機能を司ることが明らかにされている。これまでに遺伝子ランダム破壊法に基づいて多くのエフェクターが同定され、それらの機能が報告されてきたが、感染後に起こる宿主高次機能の多岐にわたる変化は未同定のエフェクターと未同定の標的分子が多数存在することを強く示唆していた。申請者らは長年にわたり、サルモネラの病原性制御機構と宿主応答の分子機構に関する研究を展開してきたが、従来のエフェクターの探索の限界を打破するため、平成22年よりバイオインフォマティクス的手法を導入し、新規エフェクターの同定に取り組んできた。先行した「基盤研究(B):サルモネラエフェクターの網羅的解析と宿主応答の分子基盤(平成22~24年度)」では、エフェクター指向型スクリーニング法を構築して全エフェクターをカタログ化し、その中の新規エフェクター候補をリストアップすることができた。*in silico* インタラクトーム解析法でランキングされたエフェクターTop40には、既知のエフェクター35種が含まれており、本方法は極めて高い精度を有していると評価できる。

2. 研究の目的

本研究は、我々が開発したゲノムワイドでエフェクターを探索するためのシステム「*in silico* インタラクトーム解析」によりリスト化された新規エフェクター候補について、サルモネラ病原戦略上の機能を解明することを目的とする。さらに同定された新規ならびに既知のエフェクターと宿主内標的分子の相互作用を基軸としたサルモネラ感染分子機構の解明を目指すものである。

3. 研究の方法

- (1) インフォマティクス支援インタラクトーム網羅的解析法の樹立とサルモネラエフェクターのリスト化: Sato et al. *BMC Bioinformatics* 12:442 (2011)に公表した。
- (2) サルモネラ感染におけるカスパーゼ活性化の検討: サルモネラ野生株及び各種欠損株をマウスマクロファージ様細胞

RAW264.7細胞、マウス骨髄由来マクロファージに感染させた後、経時的にサンプル調製した。Caspase-8活性は、Caspase-Glo Assay(プロメガ)を用い、ルシフェラーゼ活性を指標とした。ルシフェラーゼはGLOMAX(プロメガ)で測定した。又、Caspase-8、Caspase-3抗体(Cell signaling)を用いて前駆体と活性体を検出した。

- (3) エフェクターの細胞内移行: Cya融合タンパク質を発現するプラスミドをサルモネラに感染させ、cAMP量を測定することでタンパク質の細胞内移行量を比較した。又、*lac*プロモーター下流に*gogA*をクローニングしたプラスミドを構築し、サルモネラ野生株及び変異株に導入し、RAW264.7細胞に感染した。細胞を固定化した後、GogA抗体で染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。又、細胞を分画し、ウェスタンブロッティングで検出した。
- (4) 新規エフェクターの宿主標的分子の同定: DupLEX-A™ Yeast-Two Hybrid System (ORIGENE)、Mouse spleen cDNA library (ORIGENE)を用いた。
- (5) siRNAによる宿主候補因子ノックダウンによるCaspase-8活性化への影響: siRNAはライフテックノロジーズジャパン社から購入した。細胞への導入は、Lipofectamine RNAiMAX(インビトロジェン)を用い、添付資料に基づいて行った。
- (6) FRET法による細胞内相互作用の検討: *gogA*はpTagGFP2-N(evrogen)にクローニングし、GogA-GFPが発現するプラスミドを構築した。pTagRFP-C(evrogen)を用いて、RFP-Ddx50及びLSm8が発現するプラスミドを構築した。LipofectamineLTXを用いてHeLa細胞にトランスフェクションし、24時間後に共焦点レーザー顕微鏡FV1000(オリンパス)を用いて観察した。

4. 研究成果

- (1) STM2614の感染宿主細胞内での機能
STM2614は、我々が先行研究にて同定した新規エフェクターGogAであった。すでに*gogA*は、*Salmonella* Pathogenicity Island1(SPI1)レギュロンに属し、その遺伝子発現はAAA⁺プロテアーゼLonにより制御されること、感染後マクロファージのCaspase-8を活性化することを明らかにされていた。この成果に基づき、本研究ではSTM2614の感染宿主細胞内での機能に関して下記の事柄を明らかにした。

STM2614(GogA)は感染初期においてNF- κ B活性化に関わる

STM2614によるCaspase-8活性化の意義を明らかにするため、まず炎症性サイトカイン

IL1 産生について検討した。野生株及び GogA 欠損株を RAW264.7 細胞に感染させ 24 時間後の培養上清中 IL1 量を ELISA により測定したところ、GogA 欠損株感染で優位に低下していた。この減少が発現低下に依存するか検討したところ、GogA 欠損株感染では野生株感染と比較して顕著に低下していた。*i11* の転写には NF- κ B が関わる。そこで、GogA が NF- κ B 活性化に関与するか調べるため、感染細胞における NF- κ B 阻害タンパク質 *i* κ B 量を比較した (図 1)。

その結果、感染 2 時間後では GogA 欠損株感染では野生株感染と比較して増加していた。又、Lon 欠損株 (GogA 過剰産生株) 感染細胞では、感染 4 時間でも顕著に減少していたが、Lon・GogA 二重欠損株では減少が見られなかった。このことは、GogA が NF- κ B 活性化に関与することを示している。

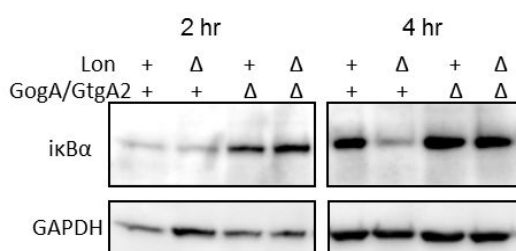


図 1. サルモネラ感染細胞における *i* κ B α 量

STM2614 (GogA) の標的分子の同定

Mouse spleen cDNA library を用いた Yeast-Two Hybrid System (ORIGENE) により STM2614 の宿主内ターゲットを探索した。その結果 4 つの RNA 関連分子 (Ddx50, LSm8, Thap7, RIG-1) が候補となった。

ターゲット候補分子が Caspase-8 活性化に関与する可能性について検討するため、各遺伝子に対する siRNA を RAW264.7 に導入し、16 時間後にサルモネラ Lon 欠損株を感染させ、4 時間後の細胞を回収し、Caspase-8 活性について調べた。その結果、LSm8 siRNA を導入した細胞で、Caspase-8 及び Caspase-3 活性が顕著に低下した (図 2)。

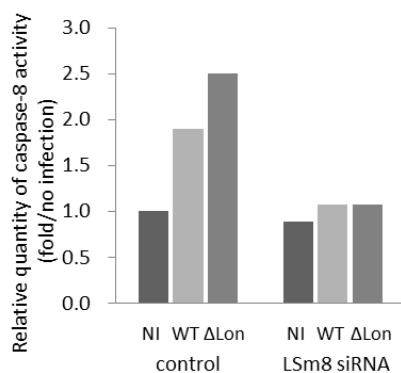


図 2. LSm8 siRNA による Caspase-8 活性化

このことから、サルモネラ感染における Caspase-8 活性化には、LSm8 が関与することが示唆された。LSm8 は U6 snRNA-associated Sm-like protein であり、RNA と相互作用することで RNA のプロセッシングに関与するが、アポトーシス誘導への関与は不明である。

STM2614 (GogA) と LSm8 の相互作用

STM2614 (GogA) と LSm8 の相互作用を検討するため、GogA-GFP および RFP-LSm8 を発現するプラスミドを構築、HeLa 細胞に導入し 16 時間後に観察した。GogA-GFP は核近傍に集積しており、RFP-LSm8 は細胞質に発現していた。FRET により観察した RFP-LSm8 は、GogA-GFP のところで検出された (図 3)。このことから、GogA は LSm8 と相互作用することが強く示唆された。

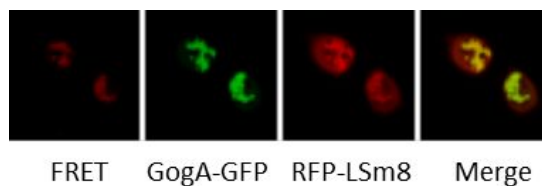


図 3. GogA-GFP と RFP-LSm8 の相互作用

以上の結果より、サルモネラはマクロファージに感染すると、SPI1 レギュロンに属する STM2614 (GogA) を宿主細胞内に移行させる。移行された STM2614 は LSm8 と相互作用することで、Caspase-8 活性化を誘導する。活性化された Caspase-8 は NF- κ B を活性化し、炎症性サイトカインの発現を促す。

細菌感染における炎症反応惹起は、多くの病原性細菌で報告されており、この反応では、Nod-like レセプターと Caspase-1 によって構成されるインフラマソーム構築が必須である。この炎症反応はピロトーシスを誘導し、細胞内に取り込まれ菌でも外に放出することで殺菌されやすくするため、宿主の防御機構のひとつであるとも考えられる。しかしながら、今回明らかにしたサルモネラエフェクターによる Caspase-8 を介した炎症反応惹起は細胞死を誘導しない。このことから、低レベルでの Caspase-8 活性はサルモネラの増殖の場であるマクロファージを集積させ、自身の生存・増殖の場を確保するという、サルモネラ側の感染戦略の一つと考えることができる。

(2) STM1239 の感染宿主細胞内での機能

STM1239 は H0-1 の ER 膜アンカー領域と相互作用する

STM1239 が相互作用する宿主の因子を同定するため、マウス spleen の cDNA を用いて Yeast-2-hybrid を行った。LexA-STM1239 を発現させ B42-spleen cDNA との相互作用をみた。その結果、Heme oxygenase 1 である H0-1 の C 末端領域 H0-1₂₁₃₋₂₈₉ が融合した B42 と相互作用した。H0-1 は C 末端 23 残基で ER 膜に結合している。そこで、H0-1 全長および C 末端領域を欠損させた H0-1₂₃ をそれぞれ B42

と融合させ、Yeast-2- hybrid を行った。その結果、HO-1 全長とは相互作用が見られたものの、C 末領を欠損させると相互作用しなかった。従って、STM1239 は HO-1 の C 末端領域と強く相互作用することが示唆された。

STM1239 は ER 膜上の HO-1 と相互作用する

STM1239-GFP2N (Green) と RFP-HO-1 (Red) を発現するプラスミドを HeLa 細胞に Co-transfection させ、共焦点レーザー顕微鏡で観察した (図 4)。HO-1 は ER に局在し、活性体になると核に移行する。STM1239 を発現させると細胞全体に発現しているような細胞が観察された (A)。このような細胞では STM1239 と HO-1 が結合していないことが示唆された。しかしながら、STM1239 が HO-1 とともに ER 膜に局在している細胞が見られた (B)。この細胞では、GFP2N と RFP の FRET 効果も観察されたことから、STM1239 と HO-1 は相互作用していることが強く示唆された。この結果より、STM1239 はある条件下において ER 膜上の HO-1 と相互作用すると考えられる。

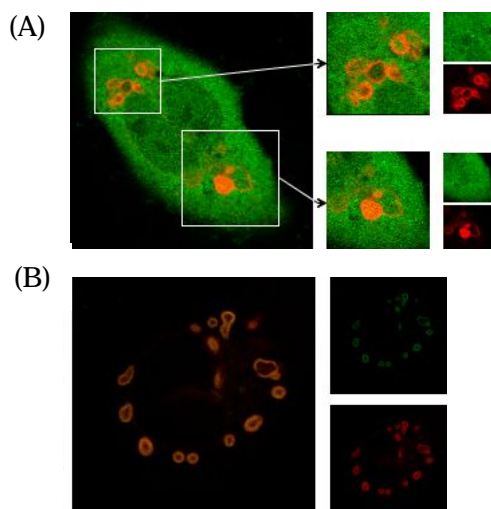


図 4 . STM1239 と HO-1 の相互作用

HO-1 は様々なストレスに応答して産生され、遊離ヘムを biliverdin, Fe^{2+} , CO に分解する。サルモネラ感染において、アポトーシス抑制作用を介して感染防御に働くこと、結核菌感染においては、宿主の感染防御に働く一方で病原性遺伝子群 dormancy regulon の発現を誘導する等、多面的な機能が注目されているが、HO-1 を標的とする病原分子は不明であった。STM1239 は、HO-1 標的病原分子として同定された初めてのエフェクターである。HO-1 は小胞体結合部位に作用することで、HO-1 の核への移行を阻害し、アポトーシスを誘導し、感染拡大に寄与すると考えることができる。STM1239 と HO-1 の相互作用が引き起こす細胞高次機能傷害の解明は、広範な病原細菌の新たな基本戦略理解へ向けて大きく貢献すると期待できる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

Ishiwada N, Takaya A, Kimura A, Watanabe M, Hino M, Ochiai H, Matsui M, Shibayama K, Yamamoto T. Linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with long-term, repeated linezolid use in a pediatric patient. *J Infect Chemother.* 22(3): 187-90(2016).peer reviewed.doi:10.1016/j.jiac.2015.10.004.

Shoji T, Takaya A, Sato Y, Kimura S, Suzuki T, Yamamoto T. RlmCD-mediated U747 methylation promotes efficient G748 methylation by methyltransferase RlmA in 23S rRNA in *Streptococcus pneumoniae*; interplay between two rRNA methylations responsible for telithromycin susceptibility. *Nucleic Acids Research* 43(18):8964-72 (2015).peer reviewed. doi:10.1093/nar/gkv609

Takaya A, Kimura A, Sato Y, Ishiwada N, Watanabe M, Matsui M, Shibayama K, Yamamoto T. Molecular characterization of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* isolates in Japan. *J.Atimicrob. Chemother.* 70(3):658-63 (2015).peer reviewed. doi:10.1093/jac/dku443.

Matsui H, Fukiya S, Kodama-Akaboshi C, Eguchi M, Yamamoto T. Mouse models for assessing the cross- protective efficacy of oral non- typhoidal *Salmonella* vaccine candidates harbouring in-frame deletions of the ATP-dependent protease lon and other genes. *J Med Microbiol.* 64:295-302 (2015).peer reviewed. doi:10.1099/jmm.0.000014.

Hirai S, Yokoyama E, Etoh Y, Seto J, Ichihara S, Suzuki Y, Maeda E, Sera N,Horikawa K, Sato S, Yamamoto T. Putative classification of clades of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 using an IS-printing system. *Lett Appl Microbiol.* 61:267-273. (2015).peer reviewed. doi:10.1111/lam.12448.

Takeuchi M, Yamamoto T. Apoptosis induced by NAD depletion is inhibited by KN-93 in a CaMKII-independent manner. *Exp Cell Res.* 335:62-67(2015).peer reviewed. doi:10.1016/j.yexcr. 2015.05.019.

Sato Y, Takaya A, Mouslim C, Hughes K.T., Yamamoto T. FliT selectively enhances proteolysis of FlhC subunit in FlhD₄C₂ complex by an ATP-dependent protease ClpXP. *J. Biol. Chem.* 289(47):33001-11

(2014).peer reviewed.
doi:10.1074/jbc.M114. 593749.

Takeuchi M, Niimi T, Matsumoto M, Orita M, Yokota H, Yamamoto T. Discovery of a novel nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) inhibitor via *in silico* screening. *Biol. Pharm. Bull.* 37:31-36(2014).peer reviewed. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/37/1/37_b13-00495/_pdf

Etoh Y, Hirai S, Ichihara S, Maeda E, Yokoyama E, Sera N, Horikawa K, Yamamoto T. Evolutionary model of the divergence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 lineage I/II clades reconstructed from high resolution melting and Shiga-like toxin 2 analyses. *Infect Genet Evol.* 24:140-145(2014).peer reviewed. doi:10.1016/j.meegid.2014.03.013.

Hirai S, Yokoyama E, Etoh Y, Seto J, Ichihara S, Suzuki Y, Maeda E, Sera N, Horikawa K, Yamamoto T. Analysis of the population genetics of clades of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7/H- isolated in three areas in Japan. *J Appl Microbiol.* 117:1191-1197 (2014).peer reviewed.

山本 友子. サルモネラの病原性. 臨床と微生物 41:84-89 (2014) 査読無.

山本 友子. 特集・細菌の進化から考える抗菌薬耐性 - マクロライド耐性. 化学療法の領域 30:44-54 (2014) 査読無.

高屋 明子, 山本 友子. サルモネラ感染症のメカニズム. 感染症内科2(4):395-403 (2014) 査読無

高屋 明子, 山本 友子. サルモネラマクロファージ感染におけるカスパーゼ-8活性制御. 感染・炎症・免疫 44(3):53-64 (2014) 査読無

Takaya A, Sato Y, Shoji T, Yamamoto T. Methylation of 23S rRNA nucleotide G748 by RlmA^{II} methyltransferase renders *Streptococcus pneumoniae* telithromycin susceptible. *Antimicrob Agents Chemother.* 57:3789-3796 (2013).peer reviewed. doi:10.1128/AAC.00164-13.

Sugisaki K, Hanawa T, Yonezawa H, Osaki T, Fukutomi T, Kawakami H, Yamamoto T, Kamiya S. Role of (p)ppGpp in biofilm formation and expression of filamentous structures in *Bordetella pertussis*. *Microbiology.* 159:1379-89(2013). peer reviewed. doi:10.1099/mic.0.066597-0.

Hirai S, Yokoyama E, Yamamoto T. Linkage disequilibrium of the IS629 insertion among different clades of

enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7/H-strains. *Infection, Genetics and Evolution.* 18:94-9 (2013). peer reviewed. doi:10.1016/j.meegid.2013.05.006.

Yamamoto T. Studies on the molecular mechanism of *Salmonella* infection. *Antibiotics and Chemotherapy* 29:473-483 (2013) 査読無

Takaya A. Regulation of *Salmonella* pathogenesis by effectors of *Salmonella* pathogenicity island 1 and 2. *Antibiotics and Chemotherapy* 29:62-71(2013) 査読無

[学会発表](計25件)

今村 亮俊, 山本 友子, 秋光 信佳: Functional analysis of long noncoding RNAs induced by *Salmonella* infection. 第89回日本細菌学会総会, 2016年3月23~25日, 大阪国際交流センター(大阪府・大阪市)

山崎 禅, 高屋 明子, 山本 友子: サルモネラ感染による骨髄 B 系列細胞の傷害. 第89回日本細菌学会総会, 2016年3月23~25日, 大阪国際交流センター(大阪府・大阪市)

福岡 弥生, 山本 友子, 秋光 信佳: 非コード RNA を含めた病原体感染時のヒト宿主トランスクリプトーム解析. 第38回日本分子生物学会年会, 2015年12月1~4日, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)

木村 旭, 高屋 明子, 山本 友子: 臨床分離メチシリン耐性 Coagulase-negative *Staphylococcus* におけるリネゾリド耐性化機構. 第98回日本細菌学会関東支部総会, 2015年10月29~30日, 東京歯科大学(東京都・千代田区)

木村 尚人, 高屋 明子, 山本 友子: RNA シャペロンによるサルモネラのマクロファージ殺菌機構適応メカニズム. 第98回日本細菌学会関東支部総会, 2015年10月29~30日, 東京歯科大学(東京都・千代田区)

高屋 明子, 山本 友子: 肺炎球菌 23SrRNA のメチル化とテリスロマイシン感受性. 第17回日本 RNA 学会年会, 2015年7月15~17日, ホテルライフオーソ札幌(北海道・札幌市)

高屋 明子, 山本 友子: サルモネラ RNA シャペロンによるマクロファージ応答遺伝子発現制御. 第88回日本細菌学会総会, 2015年3月26~28日, 長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)

掛田 実穂, 高屋 明子, 山本 友子, 秋光 信佳: サルモネラ感染にตอบสนองして発現する長鎖ノンコーディング RNA. 第37回日本分子生物学会年会, 2014年11月25~27日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

高屋 明子: グラム陽性菌の内因性 rRNA 修飾と薬剤耐性. 感染症研究グローバルネットワークフォーラム 2014, 2014 年 11 月 15 日 (依頼・招待講演), 千葉大学 (千葉県・千葉市)

高屋 明子, 山本 友子: 臨床由来コアグラゼ陰性ブドウ球菌のリネゾリド耐性機構. 第 43 回薬剤耐性菌研究会, 2014 年 10 月 31 日, 加賀観光ホテル (石川県・加賀市)

佐藤 慶治, 山本 友子: マルチオミクス解析によるサルモネラエフェクター予測と分泌制御様式の理解. 第 97 回日本細菌学会関東支部総会, 2014 年 10 月 30 ~ 31 日, 東京ドームホテル (東京都・文京区)

庄司 竜麻, 高屋 明子, 山本 友子: 肺炎球菌のテリスロマイシン感受性に寄与する rRNA 内因性修飾. 第 97 回日本細菌学会関東支部総会, 2014 年 10 月 30 ~ 31 日, 東京ドームホテル (東京都・文京区)

Takaya A, Yamamoto T: Genetical Assessment of Linezolid Resistance Mechanisms in *Staphylococcus capitis* Isolated Clinically. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 5-9 2014, Washington DC (USA).

高屋 明子, 山本 友子: The function and regulation of *Salmonella* pathogenicity islands 1 and 2 in host cells. 第 87 回日本細菌学会総会 (依頼・招待講演) 2014 年 3 月 26 ~ 28 日, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)

佐藤 慶治, 高屋 明子, 山本 友子: Flit enhances the ClpXP-catalyzed degradation of master regulator FlhD₄C₂ in *Salmonella*. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 26 ~ 28 日, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)

庄司 竜麻, 高屋 明子, 山本 友子: 肺炎球菌のテリスロマイシン感受性に寄与する rRNA 段階的修飾. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 26 ~ 28 日, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)

木村 旭, 高屋 明子, 山本 友子: リネゾリド長期投与におけるリネゾリド耐性 Coagulase-negative *Staphylococcus* の出現と耐性化機構. 第 96 回日本細菌学会関東支部総会, 2013 年 10 月 31 日 ~ 11 月 1 日, 東京ドームホテル (東京都・豊島区)

小田倉 香織, 高屋 明子, 山本 友子: サルモネラ Flit による ClpXP プロテアーゼ依存的 FlhC 分解促進機構. 第 96 回日本細菌学会関東支部総会, 2013 年 10 月 31 日 ~ 11 月 1 日, 東京ドームホテル (東京都・豊島区)

松井 優里, 高屋 明子, 山本 友子: サルモネラ新規エフェクター STM1239 の同定. 第 96 回日本細菌学会関東支部総会, 2013 年 10 月 31 日 ~ 11 月 1 日, 東京ドームホテル (東京都・豊島区)

Takaya A, Yamamoto T: Flit fine-tunes the flagellar biogenesis by enhancing the ClpXP-catalyzed degradation of master regulator FlhD₄C₂. EMBO workshop on AAA+ proteins: from mechanism and disease to targets 15-19 September 2013, Neuss (Germany)

〔図書〕(計 3 件)

みてわかる薬学 図解 微生物学・感染症・化学療法 (編集及び分担執筆) 藤井暢弘, 山本友子編, 南山堂 (2014) 494 (121-167)

病原微生物学 基礎と臨床 (分担執筆) 荒川宣親, 神谷茂, 柳雄介, 山本友子等 (計 51 名) 東京化学同人 (2014) 294(38-59)

薬科微生物学 改定第 6 版 (分担執筆) 加藤文男, 山本友子等 (計 11 名), 丸善 (2013) 346(85-123)

〔その他〕

ホームページ等

千葉大学真菌医学研究センターホームページ <http://www.pf.chiba-u.ac.jp/research/project/yamamoto.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 友子 (YAMAMOTO Tomoko)
千葉大学・真菌医学研究センター・特任教授

研究者番号: 60110342

(2) 研究分担者

高屋 明子 (TAKAYA Akiko)
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号: 80334217