

ことができる利点を持つ。

染色体 DNA の調製は菌体の処理を低融点アガロースゲル中で行うことにより、DNA 分子の物理的損傷を少なくすることが可能であるが、溶菌および、それによって遊離した染色体 DNA の制限酵素切断反応を行う場合、反応液の浸透に時間がかかる。電気泳動も泳動方向を常に変化させるために一定方向に泳動する場合よりも長時間を要する。したがって、手順自体は簡素化されているが、結果が出るまでに時間がかかるという欠点を持つ。また、制限酵素の選択は、電気泳動条件の設定とともに、結果として得られるバンドパターンに大きく影響を与える。すなわち、制限酵素に対する切断点多すぎると、DNA 断片の数が多くなり同じサイズのものが重なり合い、また電気泳動条件がその切断 DNA 断片のサイズに適していないと、泳動パターンの解析が困難になる。このような条件検討は染色体 GC 含量からある程度の予測はできるが、試行錯誤に頼らざるを得ない。加えて、電気泳動装置がいまだに高価であることも欠点の一つと言える。

#### 1. 供試菌株

近年増加傾向にある O3:K6 株を中心に解析を行った。O3:K6 リファレンス株 1(1)株(1962年)、CDC で 1998 年にヒトから分離された株 10(5)株、東京都で 1998 年にヒトから分離された株 4(2)株、青森県で 1997、98 年にヒト、環境、食品から分離された株 8(8)株、神奈川県で 1981~98 年にヒト、環境、

食品から分離された株 64(62)株、成田空港検疫所で 1997、98 年にヒトから分離された株 6(6)株、タイで 1999 年にヒトから分離された株 8(3)株、韓国で 2000 年にヒトから分離された株 46(40)株、仙台市で 1999 年にヒト、食品から分離された株 7(6)株、合計 154(133; カッコ内は O3:K6 株の数を示す)株を供試した。

#### 2. PCR

tdh (thermostable direct hemolysin)、trh (tdh-related hemolysin) 遺伝子の検出は PCR により行った。菌の DNA 調製は蒸留水 100  $\mu$ l に菌を懸濁し、煮沸 5 分行ったものを使用した。

PCR 用 primer は

tdh(伊藤ら)

5'-agcttccatctgtccctttt-3'

5'-attaccactaccactctcata-3'

trh(西沢ら)

5'-ggctcaaaatggtaagcg-3'

5'-catttccgctctcatatgc-3'

PCR 反応液は常法通りの組成で、耐熱酵素は Taq DNA polymerase (Promega)を使用した。

PCR 反応は GeneAmp PCR System 2400(ABI) により、94°C 5 分の後、94°C 30 秒-55°C 1 分-72°C 1 分 30 秒を 25 サイクル行った。PCR 後反応液の一部を 1%アガロースゲルにて電気泳動を行い、エチジウムブロマイド染色により観察した。

#### 3. ウレアーゼ試験

ウレアーゼ試験は常法通り行った。

#### 4. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

寒天培地上の菌をループにて約 1  $\mu$ l

とり、蒸留水 200  $\mu$ l に懸濁した。融解した 1%の低融点アガロースを同量加え、Plug mold (Bio-rad)に約 70ml ずつ 2 穴分注して固め、ゲルブロックを作成した。ゲルブロックを 1mg/ml リゾチーム液(0.5M EDTA, pH8)に浸漬し、37°C一晩反応させた。リゾチーム液を捨てて、1mg/ml プロテイナーゼ K、1% N-ラウロイルザルコシン液(0.5M EDTA, pH8)を加え、50°C一晩反応させた。1mM PMSF (10mM TE, pH8)で 50°C1 時間振盪を 2 回行ってゲルブロックを洗浄し、さらに PMSF を除くため 10mM TE, pH8 で 50°C30 分振盪を 2 回行った。制限酵素反应用緩衝液で氷上 30 分 2 回平衡化した後、制限酵素 NotI(37°C)、または SfiI(50°C)で一晩処理し DNA を切断した。

1%PFGE 用アガロース(Bio-rad)のウェルにゲルブロックを埋め込み、CHEF-DR II (Bio-rad)を用い、0.5 X TBE、6V/cm、4-8 秒/9 時間-8-50 秒/11 時間、約 10°Cで電気泳動を行った。泳動後エチジウムブロマイド染色により観察した。

### C. 研究結果

腸炎ビブリオあるいはコレラ菌の場合、腸管出血性大腸菌で用いた条件とほとんど同じ条件で解析に十分な結果が得られた。使用した制限酵素は NotI と SfiI で、どちらか一方でも型別を行うことはできたが、両方の酵素による結果を組み合わせるとより詳細な型別が可能であった。

O3:K6 株は NotI によって A~H に大

別され(図 1)、A はさらに A1~A16 のサブタイプに分けることができた(図 2)。SfiI によっても同様に分類することができたが、SfiI によって得られるパターンは 300kb 付近にバンドの重なりが見られた。NotI と SfiI 両者での分類により矛盾の見られる株は存在しなかった(表)。

1996 年以降に分離された O3:K6 株で tdh+, trh-, ウレアーゼ-を示すものは、その由来にかかわらずすべて A グループに分類されたが、1996 年以前の株は B グループに分類された。また、tdh-, trh+, ウレアーゼ+を示すものは、分離年に関係なく C グループに分類された。tdh-, trh-, ウレアーゼ-を示すものは A、B 以外のそれぞれ別のグループに分類された。

他の血清型の菌は O3:K6 のものとはかなり異なる PFGE パターンを示していた(図 1)。O:K 血清型が同じであればほぼ同じ PFGE パターンを示したが、O 抗原が同じでも K 抗原が異なればその PFGE パターンもかなり異なっていた。しかしながら、最近見つかった新しい血清型 O4:K68 は 1996 年以降に分離数の増えた O3:K6 株と全く同様に tdh+, trh-, ウレアーゼ-を示し、PFGE パターンも A グループに分類され(NotI-A17)、両者は遺伝的に非常によく似た菌株と考えられる(図 1)。

仙台市の分離例では、患者から分離されたものとその原因食品と考えられるポイルシャコの PFGE パターンが完全に一致し、感染源である可能性を強く支持する結果となった(図 3, JJID Vol. 53, 75-77, 2000)。

#### D. 考察

「食中毒統計」(厚生省生活衛生局食品保健課)によれば、1997年、1998年と我が国で発生した食中毒のうち病因物質の判明したものの中では、事件数、患者数ともに腸炎ピブリオの発生がサルモネラの発生を上回っていた(図4、5)。また、その分離菌の血清型はこれまで主流であったO4:K8という血清型からO3:K6という血清型が多数分離されるようになってきており、このO3:K6の増加がそのまま腸炎ピブリオでの事例の増加を反映しているように見受けられる。

感染研発行の病原微生物検出情報に報告された1994~1998年のO3:K6、O4:K8の割合はそれぞれ(1.2%, 46.3%)、(5.5, 17.6)、(31.2, 16.9)、(66.0, 2.1)、(50.6, 3.2)とO3:K6の割合が徐々に増加し、1996年を境にO4:K8を逆転し、今日分離されるものの半数以上を占めるようになった(図6)。これはインドカルカッタ伝染病院におけるサーベイランスでの傾向と非常に良く似ており、かつ東南アジアからの帰国者の分離菌でも認められる現象であり、インドでのものと同じのクローン由来である可能性が示唆されている(JCM Vol. 35, No. 12, 3150-55, 1997)。今回のPFGEによる解析において明らかになった1996年以降のO3:K6株が、東南アジア株に極めて類似の遺伝子パターンを示していることは、我が国の流行株が東南アジアでの流行株と同一のクローンであるとする可能性を支持するものであった。O3:K6株による食中毒は米国においても発生しており(MMWR Vol. 47, 457-62, 1998; Vol. 48,

48-51, 1999)、CDCより血清型別依頼のあった1998年の株についてもPFGEによる解析を行ったところ、驚くべきことに東南アジアでの流行株とほとんど同一のパターン(NotI-A1)を示していた。

さらに、これまでに見られなかった新しい血清型O4:K68を示す菌はすでに東南アジアやインド亜大陸で検出されており(第72回日本細菌学会総会、No. 2079, 松本ら)、また1998年には東京都内において食中毒および海外旅行者下痢症から分離されている(同総会、No. 2080, 尾畑ら)。今回我々が解析した中で1株は1999年にタイで、他の1株は韓国で分離された株であり、PFGEパターンの類似性から東南アジアでの流行株と同一と考えられる。

#### E. 結論

以上のように、食中毒原因菌である腸炎ピブリオのPFGE解析を行うことによって、近年増加傾向のO3:K6株が過去に日本国内で発生したものとは明らかに異なること、および東南アジアでの流行株と同一と思われるクローンが日本国内において急速に広まりつつあることを明らかにした。すなわち腸炎ピブリオ食中毒の疫学解析においてもPFGE型別は非常に有効な手法であることが確認された。また、O3:K6株と非常によく似たDNAパターンを示す新しい血清型O4:K68株の流行が東南アジアで起こっていることを考えると、今後これらの血清型菌に対する監視体制を強化していくとともに、新たな血清型菌の発生に対応するために血清型別およびPFGE等に

よる遺伝子型別などの調査・研究を遂行していくことが必要である。

今回解析に供した菌株を分与いただきました青森県環境保健センター、東京都立衛生研究所、成田空港検疫所、仙台市衛生研究所に感謝いたします。

#### F. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

島田俊雄、荒川英二；最近の腸炎ビブリオ食中毒事情，防菌防黴誌，2000，28，157-167

Arakawa, E., Murase, T., Matsushita, S., Shimada, T., Yamai, S., Ito, T., Watanabe, H. Pulsed-field gel electrophoresis-based molecular comparison of *Vibrio cholerae* O1 isolates from domestic and imported

cases of cholera in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, 38: 424-426, 2000

Numata, N., Ushimizu, M., Ohtomo, M., Chida, K., Fujita, H., Saito, T., Suto, D., Oguro, M., Hayakawa, Y., Sasaki, K., Arakawa, E., Shimada, T., Watanabe, H., The use of colony hybridization in the isolation of thermostable direct hemolysin-producing *Vibrio parahaemolyticus* from foods implicated in an incidence of food poisoning. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 53: 75-77, 2000

##### 2. 学会発表

荒川英二 PFGE 型別の腸炎ビブリオ食中毒への応用，第 21 日本食品微生物学会，2000

## 厚生科学研究費補助金

### 分担研究報告書

#### 腸管における細菌感染の抑制

分担研究者 土肥多恵子 国立国際医療センター研究所 消化器疾患研究部長

#### 研究要旨

オリゴ糖腸管内投与による細菌感染症の予防・治療法の開発を目指し、ヒト消化管粘膜由来膜画分に対するコレラ菌細菌粘着能アッセイシステムを作成した。さらに、最長6糖からなる様々な血液型関連精製オリゴ糖により、O139型コレラ菌の小腸膜画分への接着を阻害することが出来た。

#### A. 目的

経口投与されたオリゴ糖は、宿主の腸内の細菌叢やその発酵に影響を及ぼして、宿主側の代謝や消化管免疫能も修飾すると考えられ、様々な生物活性が期待されるため、食品添加物としても加えられているが、腸管感染症への効果は確立していない。本研究は感染症予防・治療対策としてのオリゴ糖経腸投与の効果を解析し、最終的には oral rehydration solution や人工乳に加えたときに腸管感染抑制効果のあるオリゴ糖の種類と量を決定することを目標としている。この治療法が確立すれば、軽症患者から重症患者まで応用することができ、かつ、安価で安全な治療法となると期待される。

#### B. 研究方法

ヒト小腸粘膜へのコレラ菌粘着能アッセイシステムの確立。

ヒト剖検標本より小腸粘膜を採取し、ホモジナイズした後に核分画を遠心分離し、上清をさらに 100,000g 延伸して膜分画を得た。これ ELISA プレートにコーティングまたは PVDF 膜に吸着させ固相化した。O139 型

コレラ菌株 T16 を CFA broth で overnight culture の後 CFA 寒天培地上で 3 時間培養した。小腸膜蛋白固相化したプレートまたは PVDF 膜に、りん酸緩衝液に浮遊させた T16 菌体を加え、37℃で 15 分間 incubate し菌体を粘着させた。プレートを 3 回りん酸緩衝液で洗浄の後、70%エタノールを加えて菌体を固定した。非特異反応のブロック後、ウサギ抗 O139 コレラ菌抗体、ビオチン化ヤギ抗ウサギ抗体、HRP-ヤギ抗ビオチン抗体を用いて結合した菌体を定量した。蛋白を固相化しないウェルに菌体を定量的に加えてエタノールで固定し、同様の方法で、検量線を作成した。反応条件が至適となるよう種々の実験条件を検討した。

#### オリゴ糖による結合阻害アッセイ

上記の粘着能アッセイ系で、菌株を種々のオリゴ糖と混合して preincubation を 10 分行ったのちに混合液を膜蛋白固相化プレートに加えた。

倫理面での配慮 ヒト小腸粘膜は剖検時に病理医により採取され、患者個人への不利益はない。

### C. 結果と考察

実験条件検討の結果、PVDF 膜によるプロッティングよりもマイクロタイタープレートを用いる ELISA 法がより感度よくコレラ菌の粘着を検出できることがわかった。プレートに直接菌体を固相化した場合は数十個から 10 万個までの菌体を定量することが出来た (図 1)。

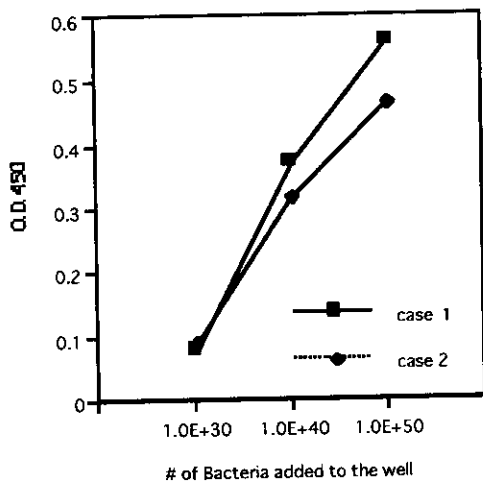


図 1, ELISA による固相化菌体の検出

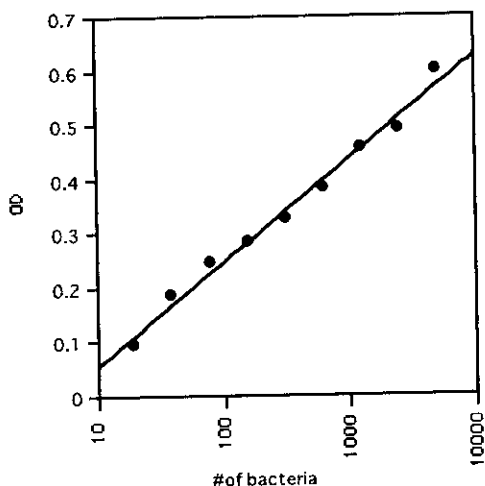


図 2.小腸膜蛋白へのコレラ菌の粘着 2 症例

また、小腸膜蛋白固相化プレートでも、加え

た菌体数をよく検出する系を作成することが出来た (図 2)。から得られた小腸膜蛋白画分についてコレラ菌の粘着を ELISA で測定した。

### オリゴ糖による粘着阻害

上記の系に 3 糖-6 糖からなる血液型物質関連構造を持つ糖鎖約 10 種類を用いて 50-200 μM の高濃度で結合阻害活性を解析した。本年度は主として中性糖鎖について実験した。その結果、H 型、Le 型などフコース含有 2 型糖鎖にカングリオ系列、グロボ系列比較して強い粘着阻害活性が見られた。さらに Fucα1-2 結合したラクトースのほうが Fucα1-3 結合のラクトースより、より強い阻害効果の見られる症例があった。現在濃度依存性、症例の血液型などによる相違を解析中である。

### D. 考察

ヒト小腸に多く発現している発現している血液型糖鎖と同じ構造のオリゴ糖によって、コレラ菌の粘着が阻害されることがわかった。特にフコース含有糖鎖である H 型血液型糖鎖や LeX 型糖鎖で阻害効果がみられたことは、O139 型コレラ菌が、この構造のヒト糖蛋白・糖脂質糖鎖を認識するレクチン活性を持つことを示唆し、また消化管におけるムチン型糖鎖の感染防御機構を示唆する。今後は検討する症例数を増やすとともにプールしたヒト腸粘膜蛋白や、ヒト消化管上皮細胞株を用いて、最も効率よく粘着阻害する糖鎖及びその組み合わせを探索する予定である。

### E. 結論

ヒト消化管膜画分への O139 新型コレラ菌の粘着能を定量するアッセイ系の作成に成功

した。このアッセイ系を用いて、フコース含有糖鎖が O139 型コレラ菌の粘着阻害に働くことが明らかになった。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表  
論文発表

1. Dohi, T., K. Fujihashi, H. Kiyono, and J. R. McGhee. 2000. Mice deficient in Th1-type and Th2-type cytokines develop distinct forms of hapten-induced colitis. *Gastroenterol.* 119:724-733.

土肥多恵子. 2000. 慢性腸炎モデルが語る消化管粘膜のホメオスタシス維持機構. *生化学* 72:1341-1344

学会発表

1. Dohi, T., P. D. Rennert, K. Fujihashi, H. Kiyono, Y. Shirai, Y. I. Kawamura, and J. R. McGhee, Abrogation of lymphotoxin- $\beta$  receptor signal pathway inhibits colonic patch genesis and Th2-type colitis, Block symposium: Pathogenic mechanism in inflammatory bowel disease. The American Association of Immunologists and Clinical immunology Society Joint Annual Meeting Seattle, 2000, May 12), vol. FASEB Journal, 14, pp. A975.

2. Yamamoto, M., P. D. Rennert, J. R. McGhee, M. Kweon, S. Yamamoto, T. Dohi, S. Otake, H. Bluthmann, K.

Fujihashi, and H. Kiyono, An alternatemucosal immune system: organized Peyer's patches are not required for gastrointestinal IgA responses, The American Association of Immunologists and Clinical immunology Society Joint Annual Meeting Seattle, 2000, May 16), vol. FASEB Journal, pp. A1201.

3. Dohi, T., P. D. Rennert, K. Fujihashi, H. Kiyono, Y. Shirai, Y. I. Kawamura, and J. R. McGhee, Th2-type colitis requires the organized gut-associated lymphoreticular tissue, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会 (日本免疫学会, 仙台, 2000 年 11 月 15 日), vol. 30, pp. 205.

4. 土肥多恵子, ヒト消化管リンパ球の低毒性エンドトキシンに対する応答, 第 6 回日本エンドトキシン研究会 宇都宮, 2000 年 11 月 24 日),

土肥多恵子, Essential roles for Th2-type responses in chronic intestinal inflammation, 第 86 回日本消化器病学会総会, パネルディスカッション 04. 炎症性腸疾患の病態解明 新潟, 2000 年 4 月 22 日), vol. 97, pp. A70.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

新型コレラ菌を含むコレラの発生動向調査

分担研究者 山崎伸二 国立国際医療センター研究所 適正技術開発研究室長

研究要旨

コレラの発生動向調査を行うことを目的として、カルカッタにあるインド国立コレラ及び腸管感染症研究所との共同で、西ベンガル州立伝染病病院に入院した下痢症患者からコレラ菌の分離を試み、どのようなコレラ菌が流行に關与しているかを調べた。

A. 研究目的

最近の分子疫学的解析から多くの微生物は過去に流行していたものが数年後に流行すると言う図式ではなく、様々な変異を経て新たな流行株が派生していることが明らかとなってきた。そこで、どのようなコレラ菌が流行に關与しているかを調べることを目的とした。分離されるコレラ菌の性状を分子疫学的解析を含め様々な角度から解析することは、新たな流行株の特徴を知ることができ、流行株の出現を早期に感知し対策を講じることができる。このようにして、途上国での流行を未然に防ぐことができれば、引いては世界流行を防ぎ我が国への伝播も防ぐことができる。

B. 研究方法

インドカルカッタにある西ベンガル州立伝染病院に入院した下痢症患者からコレラ菌の分離を試みた。患者便を直接 TCBS 寒天培地上に塗布し、37 度で一夜培養した。得られた黄色のコロニーを、LB 寒天培地に植え替え、オキシダーゼテストと O1 及び O139 に対する抗血清を用いてコレラ菌

の同定を行うと同時に、分離したコレラ菌の血清型別を行った。

C. 研究結果

1月は、O1 コレラ菌が3株、O139 コレラ菌は0株、non-O1, non-O139 コレラ菌が1株。2月は、O1 コレラ菌が0株、O139 コレラ菌は1株、non-O1, non-O139 コレラ菌が0株。3月は、O1 コレラ菌が4株、O139 コレラ菌は0株、non-O1, non-O139 コレラ菌が1株。4月は、O1 コレラ菌が20株、O139 コレラ菌は4株、non-O1, non-O139 コレラ菌が6株。5月は、O1 コレラ菌が38株、O139 コレラ菌は6株、non-O1, non-O139 コレラ菌が13株。6月は、O1 コレラ菌が31株、O139 コレラ菌は13株、non-O1, non-O139 コレラ菌が9株。7月は、O1 コレラ菌が13株、O139 コレラ菌は1株、non-O1, non-O139 コレラ菌が7株。8月は、O1 コレラ菌が12株、O139 コレラ菌は2株、non-O1, non-O139 コレラ菌が5株。9月は、O1 コレラ菌が17株、O139 コレラ菌は0株、non-O1, non-



O139 コレラ菌が1株。10月は、O1 コレラ菌が27株、O139 コレラ菌は6株、non-O1, non-O139 コレラ菌が2株。11月は、O1 コレラ菌が11株、O139 コレラ菌は7株、non-O1, non-O139 コレラ菌が1株。12月はO1 コレラ菌が2株、O139 コレラ菌が1株、non-O1, non-O139 コレラ菌が1株が分離された。

D. 考察：2000年の1月から12月の1年間に、検査した下痢便2028検体からO1 コレラ菌が178株、O139 コレラ菌は、40株、non-O1, non-O139 コレラ菌は87株分離された。これらの結果から、コレラの発生は5月と10月に2度ピークを迎えていたことがわかった。しかも、分離されたコレラ菌は、そのほとんどがO1 コレラ菌であった。しかし、O139 コレラ菌やnon-O1, non-O139 コレラ菌も分離されており、特に5月に分離されたコレラ菌のうち、約23%はnon-O1, non-O139 コレラ菌であった。2000年は、過去数年と比べて下痢症全体の発生率はあまり高くなかった。今後、分離したコレラ菌のPFGEパターンや薬剤耐性等の解析を行い、過去に分離されたコレラ菌との比較を行っていく予定である。

#### E. 結論：

インドカルカッタでは、少なくとも2000年の場合、乾期と雨期の後半にコレラのピークを迎えていることが明らかとなった。分離されるコレラ菌の多くはO1 コレラ菌(約8.8%)であるが、O139 コレラ菌(約2.0%)やnon-O1, non-O139 コレラ菌(約4.3%)も分離されていることが明らかと

なった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

1. P. Garg, S. Chakraborty, I. Basu, S. Datta, K. Rajendran, T. Bhattacharya, S. Yamasaki, S.K. Bhattacharya, Y. Takeda, G.B. Nair and T. Ramamurthy.: Expanding multiple antibiotic resistance among clinical strains of *Vibrio cholerae* isolated from 1992 to 1997 in Calcutta, India. *Epidemiol. Infect.*, 124: 393-399, 2000.
2. A. Basu, P. Garg, S. Datta, S. Chakraborty, T. Bhattacharya, A. Khan, T. Ramamurthy, S.K. Bhattacharya, S. Yamasaki, Y. Takeda and G.B. Nair.: Seven-year analysis of the incidence, antibiogram and genotypes of *Vibrio cholerae* O139 in Calcutta, India and comparison of the Calcutta O139 genotypes with those isolated from other parts of India. *Emerg. Infect. Dis.*, 6: 20-28, 2000.
3. S.Chakraborty, A.K. Mukhopadhyay, R.K. Bhadra, A.N. Ghosh, R. Mitra, R.R. Colwell, T. Shimada, S. Yamasaki, Y. Takeda and G. B. Nair.: Virulence genes in environmental strains of *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 66: 4022-4028, 2000.
4. P. Garg, R.K. Nandy, P. Chaudhury, N. Roy Chowdhury, K. De, T. Ramamurthy, S. Yamasaki, S.K. Bhattacharya, Y. Takeda and G.B. Nair.:

Reappearance of the Inaba serotype of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor in India exhibiting molecular traits similar to that of the prevailing O1 Ogawa serotype. J. Clin. Microbiol., 38: 4249-4253, 2000.

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者 島田俊雄・荒川英二

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
島田俊雄 荒川英二	最近の腸炎ビブリ食中毒事情	防菌防黴誌	28	157-167	2000
Arakawa,E. Murase,T. mtsushita,S. et al.	Pulsed-field electrophoresis-based molecular comparison of <i>Vibrio cholerae</i> O1 isolates from, domestic and imported cases of Japan.	J. Cli. Microbiol.	38	424-426	2000
Numata,N. Ushimizu,M. Ohtomo,M. et al.	The Use of colony hybridization in the isolation of thermostable direct hemolysin-producing <i>Vibrio parahaemolyticus</i> from foods implicated in an incidence of food poisoning	Jpn. J. Infec. Dis.	53	75-77	2000

分担研究者 土肥多恵子

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Dohi, T., K. Fujihashi, H. Kiyono, J. R. McGhee.	Mice deficient in Th1-type and Th2-type cytokines develop distinct forms of hapten-induced colitis.	Gastroentel.	119	724-733	2000
土肥多恵子	慢性腸炎モデルが語る消化管粘膜のホメオスタシス維持機構.	生化学	72	1341-1344	2000
土肥多恵子	消化管 Th1/Th2-T cell サブセットと慢性腸炎の病理.	アレルギー・免疫	7	39-44	2000
土肥多恵子	炎症性腸疾患の消化管免疫異常と病変形成.	医学のあゆみ	193	167-171	2000
Yamamoto, M., P. D. Rennert, J. R. McGhee, M. N. Kweon, S. Yamamoto, T. Dohi, S. Ohtake, H. Bluethmann, K. Fujihashi, H. Kiyono.	Alternate mucosal immune system: Organized Peyer's patches are not required for IgA responses in the gastrointestinal tract.	J. Immunol.	164	5184-5191	2000

分担研究者 山崎伸二

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
P.Garg et al.	Expanding multiple antibiotic resistance among clinical strains of <i>Vibrio cholerae</i> isolated from 1992 to 1997 in Calcutta, India.	Epidemiol. Infect.	124	393-399	2000
A.basu et al.	Seven-year analysis of the incidence, antibiogram and geotypes of <i>Vibrio Cholerae</i> O139 in Calcutta, India and comparison of the Calcutta O139 geotypes with those isolated from other parts of India.	Emerg. Infect. Dis.	6	139-147	2000
S.Chakraborty et al.	Virulence genes in environmental strains of <i>Vibrio cholerae</i> .	Apple. Environ. Microbiol.	66	4022-4028	2000