

November 17, 2005

Research Project Proposal in country

8:50 Introduction Haruo Watanabe

Chair: Haruo Watanabe, co-chair: Bala Swaminathan

9:00 The performance of the standardized *Vibrio cholerae* PulseNet PFGE protocol and dissemination of the standardized protocol to laboratories in Bangladesh
Ashrafus Safa and G. Balakrish Nair

International Centre for Diarrhoeal Disease Research: Centre for Health and Population Research, Dhaka, Bangladesh

9:30 Recent Food Poisoning Outbreaks in Hong Kong, 2004

Kai Man KAM, Public Health Laboratory Services Branch, Centre for Health Protection, Hong Kong

10:00 Hospital based surveillance of enteric infections in Kolkata, India

S. K. Bhattacharya, National Institute of Cholera and Enteric Diseases
Kolkata, India

10:30~10:50 Break

10:50 Virulence traits of LEE-negative enterohemorrhagic *Escherichia coli*: identification of a new immunoglobulin binding protein that acts as an adhesion factor responsible for chain-like adhesion phenotype.

Sunao Iyoda, Lu Yan, Hiromi Satou, Hitomi Satou, Kenichiro Itoh, Kazumichi Tamura, Nobuko Takai, Nobuo Koizumi, Jun Terajima, and Haruo Watanabe.
National Institute of Infectious Diseases, Japan

11:20 PulseNet Korea and PFGE Standardization and molecular epidemiological study of *Vibrio vulnificus*.

Shukho Kim and Bok-Kwon Lee. Enteric bacteria team, National Institute of Health, KCDC, Korea.

11:50~13:30 Lunch

- 13:30** Report on proposed research on subtyping and surveillance of *Salmonella* spp in Malaysia.
Norazah A, Rohani MY, Nurizzat M, Lau MG, Koh YT and Thong KL
 Institute for Medical Research, Institute of Biological Sciences, Faculty of Science, University of Malaya, Malaysia.
- 14:00** Evaluation of the utility of two enzymes for PFGE subtyping of *Campylobacter*
Brent Gilpin, Institute of Environmental Science & Research Limited, Christchurch Science Centre, New Zealand
- 14:30** Surveillance and construction of PFGE data bases *Vibrio cholerae*, *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A, *Shigella* spp. and *Yersinia enterocolitica* in China
Jianguo Xu, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, China
- 15:00** Study of the relatedness of quinolone resistant nontyphoidal *Salmonella* isolated from 2002 onwards in Metro Manila
Celia C. Carlos, Research Institute for Tropical Medicine, Metro Manila Philippines
- 15:30 Break**
- 16:00** Development of multilocus variable-number tandem repeat analysis (MLVA) method for molecular subtyping of *Shigella* spp.
Shee-Song Kao, The Central Branch Office, Center for Disease Control, DOH, Taiwan.
- 16:30** Virulence factors and molecular epidemiology of bacteria causing food-borne poisoning isolates in Thailand,
Orn-Anon Ratchtrachenchai, Prapawadee Tishyadhigama, Sriwanna Huttayananont, National Institute of Health, Thailand
- 17:00** Analysis of *Salmonella enterica* serotype Typhi pulsed field gel electrophoresis patterns in different regions in Vietnam
Phung Dac Cam, Bui Thu Hien, Nguyen Thi Phong Lan, Oralak Serichantalergs and Carl Mason.. National Institute of Hygiene and Epidemiology, Vietnam

November 18, 2005

Chair: Brent Gilpin, co-chair : S. K. Bhattacharya

9:00	PIC Work Group Report and Future	HK PHLC/ All participants
9:30	Central server (purpose and functions) Discussion on establishment of Asia Pacific discussion group and/or web-based shared workspace.	CDC/ HK PHLC <u>Brent Gilpin</u>, New Zealand
10:00	break	
10:30	Present and Future collaborative projects	CDC/ APHL/ NIID/ HK PHLC
11:00	MOU discussion	CDC
11:30	Funding issues	NIID/ CDC/ APHL
11:50	Training: Plans	HK PHLC /NIID/ CDC/ APHL
12:10	Summary of meeting/Rapporteur session	CDC/ APHL
12:30	Closing Remarks	Watanabe/ Swaminathan

表 2. マラリア等原虫等に関する東南アジア会議プログラム

Malaria and enteric protozoan infections in Southeast Asia

(Current situation and future control plan)

January 31 – February 1, 2006

National Institute of Infectious Diseases(NIID)

1-23-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo, Japan

January 31 (Tuesday)

9:50		Opening
9:50 ~ 10:10		Network on control of infectious diseases in Asia (Watanabe H. Vice Director, NIID.)
10:10 ~ 10:40		Malaria control programme in WPRO

- (Bell D., Palmer K. Advisor for Vectorborne and Other Parasitic Diseases, WPRO)
- 10:40 ~ 11:10 Current situation of malaria in the Philippines and what research is needed for better control
(Olveda R., Espino F.E., et al. RITM, DOH, the Philippines)
- 11:10 ~ 11:40 Current situation of malaria in Indonesia and what research is needed for better control
(Wibisono H., Tobing C. Dept. Malaria Control, MOH, Indonesia)
- 11:40 ~ 12:00 The role of chemotherapy for malaria control programme
(Kambara H. Inst. Trop. Med., Nagasaki Univ.)
- 12:00 ~ 13:00 Lunch
- 13:00 ~ 13:30 Current situation of malaria in Thailand and what research is needed for better control
(Prachumsri J.S. Dept. Entomol., AFRIMS. Thailand)
- 13:30 ~ 14:00 Current situation of malaria in Cambodia and what research is needed for better control
(Sinuon M. Malaria Centre, MOH, Cambodia)
- 14:00 ~ 14:20 Epidemiology of G6PD deficiency in Southeast Asia
(Kawamoto F. Oita Univ.)
- 14:20 ~ 14:50 Border malaria characters of Korea Plasmodium vivax and its Control
(Lee H.W. Div. Malaria & Parasitic Dis., NIH, Korea)
- 14:50 ~ 15:20 Coffee break
- 15:20 ~ 15:50 Current situation of enteric protozoan infections in the Philippines and what research is needed for better control
(Natividad F.F. St. Luke's Med. Center, the Philippines)
- 15:50 ~ 16:20 Current situation of enteric protozoan infections in Thailand and what research is needed for better control
(Jongwutiwes S. Dept. Parasitol., Chulalongkorn Univ., Thailand)
- 16:20 ~ 16:40 Current situation of *Cryptosporidium parvum* infections in Japan
(Yagita K., Izumiyama S. Dept. Parasitol., NIID)
- 16:40 ~ 17:00 Network on control of malaria and enteric protozoan infections in Asia
(Endo T., Ohmae H. Dept. Parasitol., NIID)

17:00 ~ 17:30 Discussion

February 1 (Wednesday)

9:20 ~ 9:40 Mathematical model of malaria transmission and control

— Re-emerging of vivax malaria in Korea —

(Ishikawa H., Fujii K. Okayama Univ.)

9:40 ~ 10:00 Development of transmission blocking vaccine of *Plasmodium falciparum*

(Tsuboi T. Ehime Univ.)

10:00 ~ 10:20 Molecular epidemiology of malaria in Asia

(Tanabe K. Osaka Tec. Ind. Univ.)

10:20 ~ 11:10 Discussion (Future plan of research)

11:10 Closing

プロジェクト 1 : 細菌

研究課題名:「アジアで流行している感染症の我が国への侵入監視の強化に関する研究」

分担研究報告書

分担研究者 寺嶋 淳 国立感染症研究所 細菌第一部
協力研究者 荒川英二 国立感染症研究所 細菌第一部
協力研究者 泉谷秀昌 国立感染症研究所 細菌第一部

研究要旨 *Vibrio Cholera* 用のパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)標準化プロトコールの作成:アジア諸国において関心度の高い病原菌のひとつである *Vibrio Cholerae* について、米国 CDC を中心として香港(Public Health Laboratory Centre;PHLC)、Bangladesh(International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh;ICDDR,B)、国立感染症研究所細菌第一部において PFGE 標準化プロトコールを作成した。ICDDR,B、PHLC、細菌第一部から供出された *V. Cholerae* O1 及び O139 計 40 株について、それぞれの研究室において標準化プロトコールの候補により泳動を行い、画像を PHLC に電送後、解析ソフト Bionumerics により比較解析を行った。最終的な標準化プロトコールを用いることで、少なくとも上記の 3 ヶ所から供与された種々の *V. Cholerae* 株について泳動像の比較が正確にできる結果が得られたことから、このプロトコールを *V. Cholerae* 標準化プロトコールとして用いることが合意された。

A. 研究目的

アジア諸国においては分子疫学的なサーベイランスとして PFGE を用いる場合の最も関心度の高い病原菌のひとつとして *V. Cholerae* が挙げられる。PulseNet Asia Pacific の共同研究として、*V. Cholerae* の PFGE 標準化プロトコールを作成することを目的として米国 CDC を中心に香港(Public Health Laboratory Centre;PHLC)、Bangladesh(International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh;ICDDR,B)とともに標準化プロトコールの評価を行った。

B. 研究方法

PHLC、ICDDR,B 及び国立感染症研究所細菌第

一部において、過去に分離された疫学的に重要度の高いと考えられる *V. Cholerae* O1 及び O139 計 40 株を選択して PHLC に送付集約しこれら 40 株について、それぞれの研究室において PFGE を行った。PFGE の泳動条件としては、条件 1; switch time; 2 - 25 秒、電圧; 6V/cm、泳動時間; 18h、温度; 14°C、条件 2; 2 ブロックの組み合わせで、block1; switch time 2 - 10 秒、14h、block2; switch time 21.79 - 35.38 秒、5h、電圧; 6V/cm、温度 14°C、条件 3; やはり 2 ブロックの組み合わせで、block1; switch time 2 - 10 秒、13h、block2; switch time 20 - 25 秒、6h、電圧; 6V/cm、温度 14°C、の 3 つの条件を検討した。PFGE には、CHEF Mapper (BIO-RAD 社)を使用した。Plug の

作成、washing buffer 等の作成は 1% SDS を除去した以外は腸管出血性大腸菌 O157 等のプロトコールに準じた。すなわち、Plug は 1% SeaKem Gold agarose in TE Buffer(10 mM Tris/1 mM EDTA, pH8.0)で作成し、Cell Suspension Buffer(100mM Tris/100 mM EDTA, pH8.0)、Cell Lysis Buffer(50 mM Tris/50 mM EDTA, pH8.0 + 1% Sarkosyl)を使用した。Plug mold は、0.75 mm 厚の reusable plug mold を使用した。制限酵素には、SfiI, ApaI, AscI, XbaI, BlnI, SpeI, NotI を用いて泳動断片のパターンが読み取り易い制限酵素の検討を行った。また、条件3のプロトコールを使用してバリ島帰国者におけるコレラ事例に由来する *V. Cholerae* について抗原型、ファージ型、薬剤感受性及び PFGE による解析を行った。用いた 7 薬剤は、アンピシリン (ABPC)、クロラムフェニコール (CM)、カナマイシン (KM)、テトラサイクリン (TC)、ストレプトマイシン (SM)、スルファメタゾール・トリメトプリム (STX)、Vibriostatic compound (O-129)である。

C. 研究結果と考察

1. 泳動条件の検討

泳動条件については、条件2を若干修飾した場合でも良好なバンドの分離が得られた(図 1)。しかしながら、この条件では高分子量の領域にあるバンドの分離があまりよくないため、この領域の分離度を高めるような泳動条件の設定が必要と考えられた。したがって、主に高分子量の領域の分離をよくするために条件3を用いた電気泳動を行った。条件2に比べて条件3では図2に示すように、この領域の分離度が向上した。特に、SfiI による解析では四角で囲んだ領域についてバンドが非常に鮮明に分離されるようになっていることが示された。一方、NotI の低分子量の領域では条

件3の方が条件2よりも圧縮されたバンド像となった。SfiI の時と同じように NotI によっても高分子量領域のバンドの分離度は向上していることが明らかであるものの、低分子量領域のバンドの分離度はむしろやや低下した。

2. バリ島帰国者におけるコレラ事例の解析

今回の標準化プロトコールを使用して、2005 年 5 月に発生したバリ島帰国者におけるコレラ事例に由来する菌株の解析を行った。本事例は、2005 年 5 月に 5 都道府県からバリ島に旅行した 8 名においてコレラが発生したものであり、これらの患者はバリ島において同一ホテルに滞在していた。なお、菌株の解析には 1995 年にやはりバリ島への旅行者で発生したコレラに由来する株も使用した。2005 年の事例由来株 (236-05) 及び 1995 年の事例由来株 (NIID-1008) は、共に抗原型が小川でありファージ型は 4 であった。薬剤感受性試験においては、1995 年分離株が SM に耐性を示したが 2005 年分離株は用いたすべての薬剤に感受性であった。条件3による PFGE 解析では、1995 年分離株 (No. 1008) と 2005 年分離株 (No. 236) においては、SfiI 及び NotI のいずれにおいてもそれぞれ数本程度のバンドの違いが見られた。したがって、全体のパターンとしてはやや類似性があるものの、同じバリ島でのコレラ事例といえども 1995 年と 2005 年の事例に由来する *V. Cholerae* 株の遺伝子型は異なっていることが示唆された。

D. 結論

V. Cholerae 用の PFGE 標準化プロトコールを作成するために、米国 CDC を中心として、香港 (Public Health Laboratory Centre;PHLC)、Bangladesh(International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh;ICDDR,B)、国立感

染症研究所細菌第一部において *V. Cholerae* 40 株を使用して検討を行った。その結果、異なる実験室においても結果を容易に共有できるようなプロトコールを作成することができた。実際、我が国の海外帰国者において発生したコレラ事例由来株においても十分にその解析能力が確認できた。

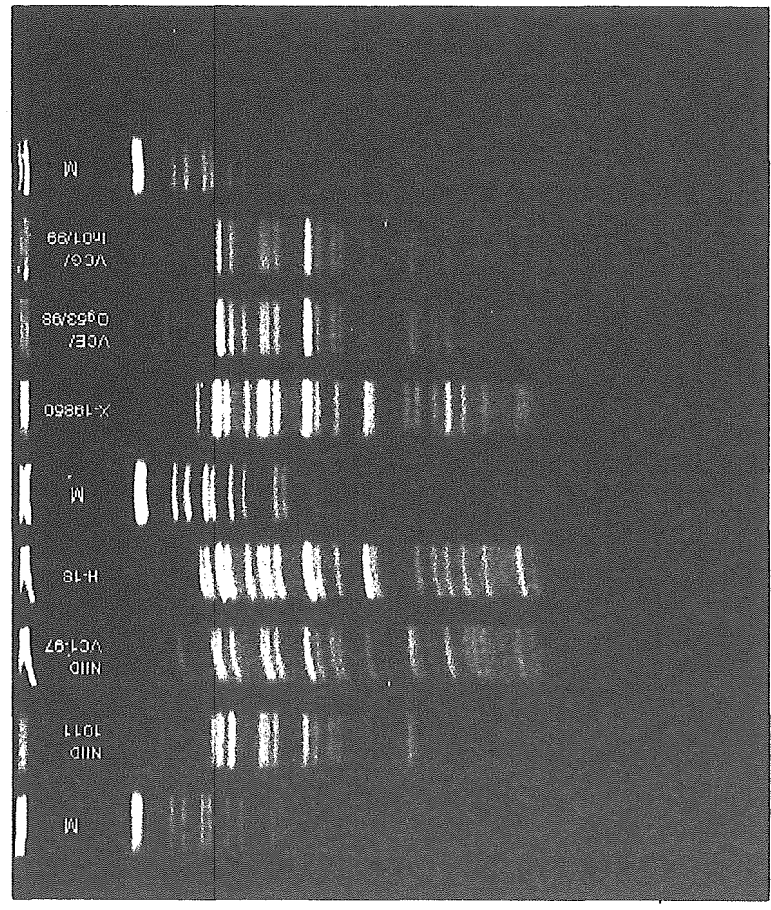
参考文献

1) Matsumoto M, Suzuki Y, Nagano H, Yatsuyanagi J, Kurosawa H, Kobayashi K, Yamaoka K, Horikawa K, Kudaka J, Terajima J, Watanabe H, Miyazaki Y. Evaluation of pulsed-field gel electrophoresis analysis performed at selected prefectural institutes of public health for use in PulseNet Japan. *Jpn J Infect Dis.* 58, 180-3, 2005

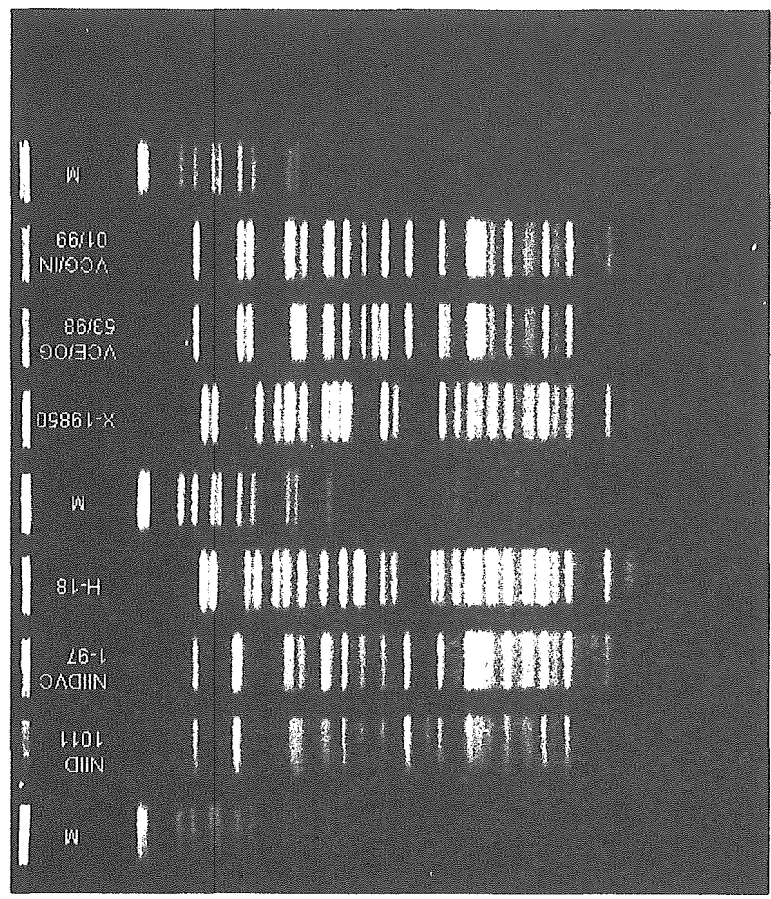
2) Kudaka, J., Asato, R., Itokazu, K., Nakamura, M., Taira, K., Kuniyosi, H., Kinjo, Y., Terajima, J., Watanabe, H., Kobayashi, J., Swaminathan, B., Braden, CR., and Dunn, JR. *Escherichia coli* O157:H7 Infections Associated with Ground Beef from a U.S. Military Installation -- Okinawa, Japan, February 2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 54, 40-42, 2005

☒1 Condition 2 (2*), Block 1 : 2 - 10 s for 14 (13) hours,
 Block 2 : 21.79 - 35.38 s for 5 (4) hours

M : *Salmonella* Braenderup (XbaI digested)



SfiI



NotI

2

Condition 2* : Block1: 2-10 sec. 13 hr, Block2: 21.79 - 35.38 sec. 4 hr.

Condition 3 : Block1: 2-10 sec. 13 hr, Block2: 20 - 25 sec. 6 hr.

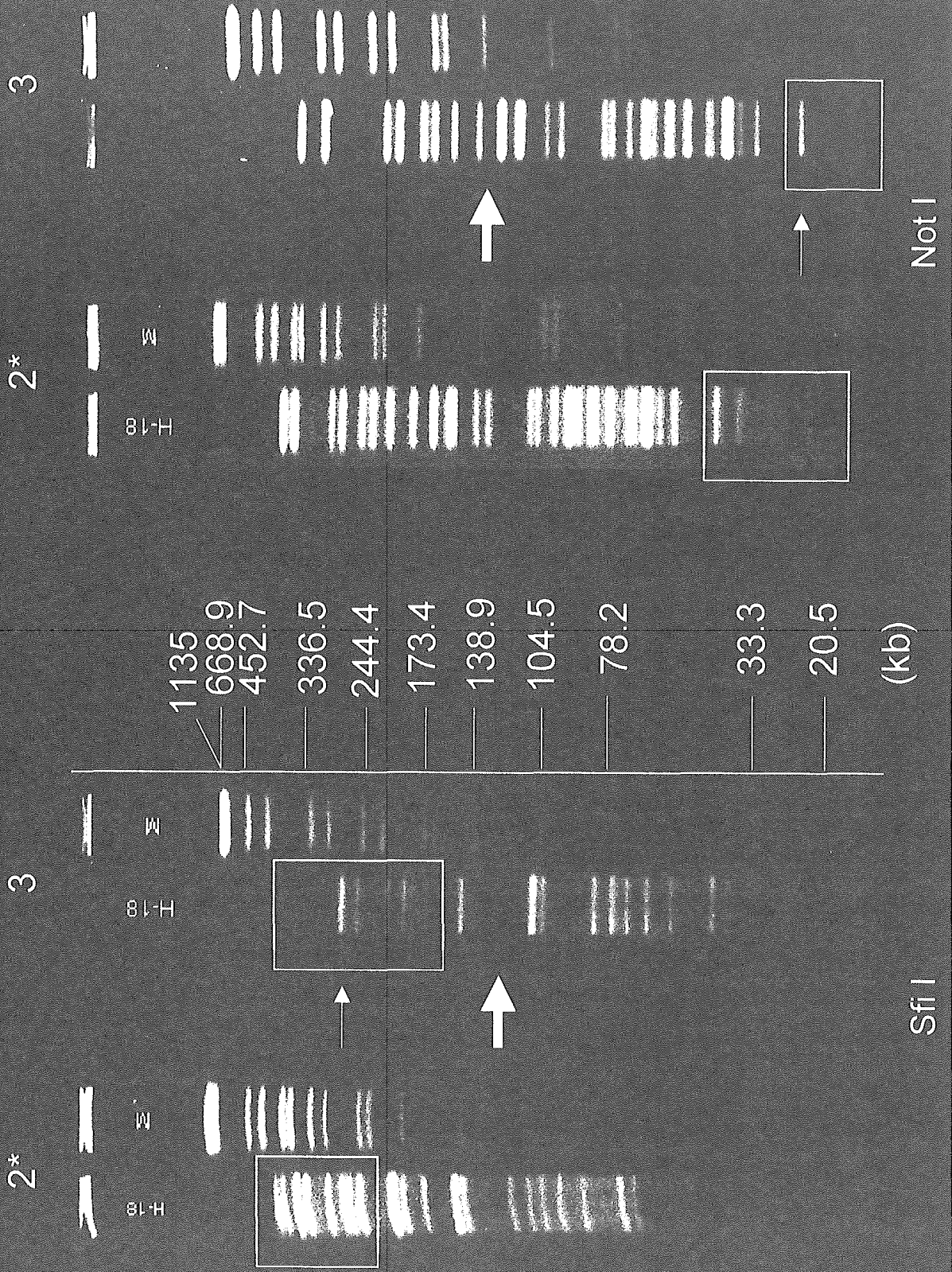


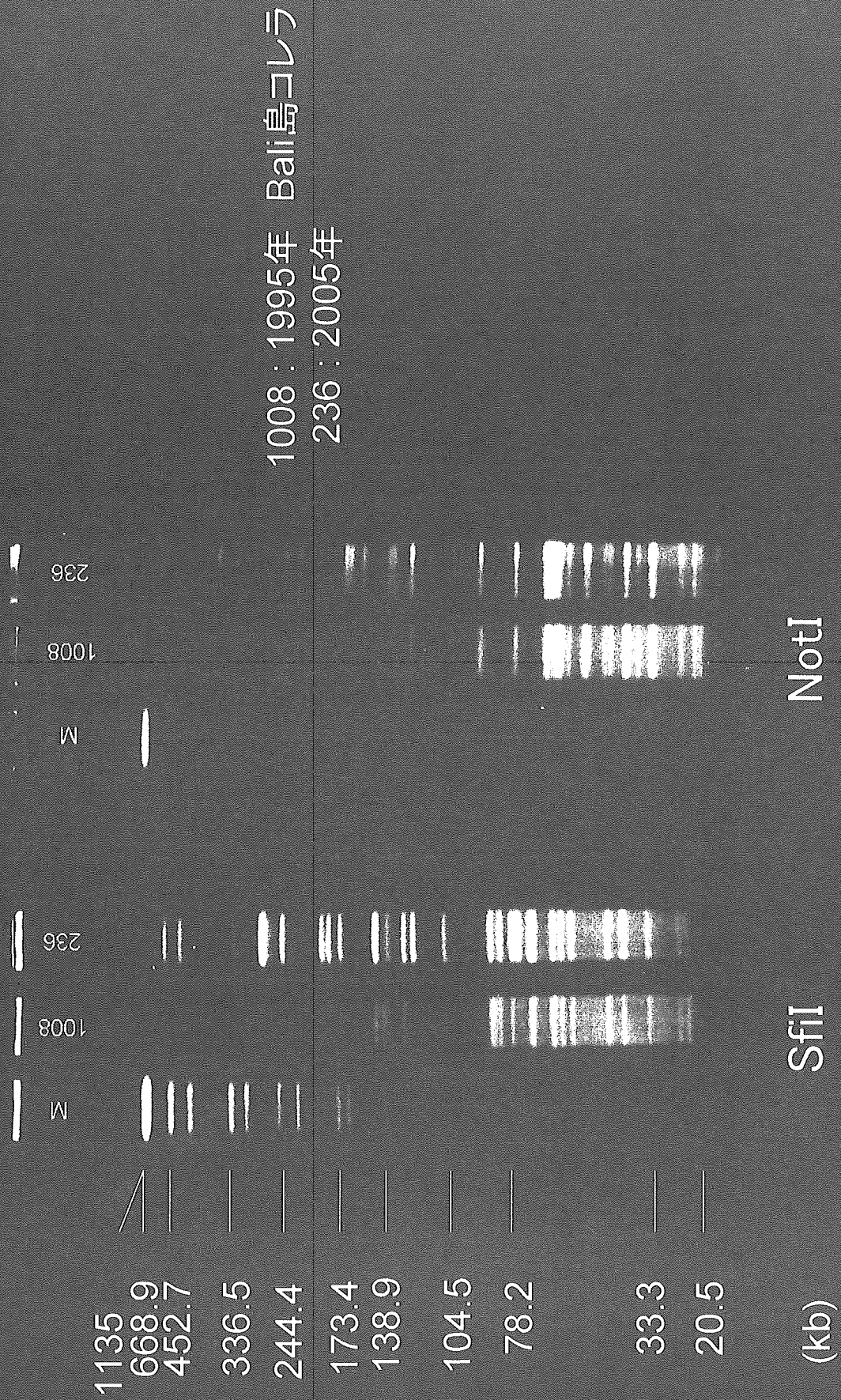
表1

Bali島帰国者におけるコレラ事例
 2005年5月; 8名(5都道府県)のBali島旅行者で
 コレラ発生、同一ホテル宿泊者、
 1995年、Bali島帰国者でコレラ発生

菌株番号	抗原型	ファージ型	薬剤感受性						
			ABPC	CM	KM	TC	SM	STX	0/129
NIID-1008 (1995)	小川	4	+	+	+	+	-	+	+
236-05 (2005)	小川	4	+	+	+	+	+	+	+

PFGE Condition 3による Bali島コレラ由来株の解析

図3



研究課題名:「アジアで流行している感染症の我が国への侵入監視の強化に関する研究」

分担研究報告書

分担研究者	泉谷秀昌	国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者	寺嶋 淳	国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者	森田昌知	国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者	斐 迎新	国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者	大西 真	国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者	林 哲也	宮崎大学

- ・ 研究要旨 本研究は、わが国をはじめアジア各国で発生する種々の細菌感染症に対応するため、主としてサルモネラを対象に遺伝子解析をベースとした疫学指標の開発、有用性の検討を主眼としている。その中で、サルモネラ同定における重要な生化学性状の一つであるリジンデカルボキシラーゼ陰性の *S. Enteritidis* を解析し、*cadC* 遺伝子に共通の変異を見出した。また、*S. Braenderup* 分離株を対象に PFGE による疫学解析を行い、ある程度の分離能を認め、なおかつ一部地域からの分離株について共通性があることが判明した。さらに、新たな疫学解析の手法として Multiple Locus Variable-number-tandem-repeat Analysis (MLVA) の開発に着手した。

A. 研究目的

腸管感染症起因菌、中でもサルモネラを中心に、生化学性状、血清型、薬剤耐性、遺伝子型別等の比較を行うことで、広域にわたる感染事例の探知および国を越えた流行解析を可能にするシステムの構築に寄与する。

B. 研究方法

リジンデカルボキシラーゼ (LDC) 試験はメラーの方法により実施した。PCR 等に関しては基本的に標準法による。PFGE は PulsenetUS の方法に従って実施した。ファージ型別には英国 HPA から提供

された型別用ファージおよびスキームを使用した。

C. 研究結果と考察

1. LDC 陰性 *S. Enteritidis* (SE) の解析

2003 年に発生した集団事例関連株で独立した集団事例由来の 109 株に対して LDC 試験を実施したところ、10 株が陰性を示した(表 1-1)。通常、サルモネラの LDC 陽性率は約 98%であることから、この結果は異状と考えられた。併せて実施したファージ型別の結果から、ファージ型 (PT) 4 および 14b が LDC 陰性株の大勢を占めることが明らかとなり、PT4、14b および 1 から 1 株ずつ選択し、以後

の実験に供試した。

大腸菌では LDC 表現型は *cad* 遺伝子座に依存することが知られている。本遺伝子座では、トランスポーターおよび LDC をコードする *cadB* および *cadA* 遺伝子がオペロン *cadBA* を形成しており、本オペロンの発現はその上流にある *cadC* にコードされるレギュレーターによって制御されている。各遺伝子の上流下流に相当する配列を有すプライマーを設計し、上記 LDC 陰性 SE 株に対して PCR を行ったが、いずれも予想される大きさの DNA 断片が増幅され、これらの遺伝子に IS などの挿入による大きな遺伝子変化がないことがわかった。

そこで、LDC 陽性 SE 株から各遺伝子をベクター pUC18/19 に組み込み、これらの構築物を持ちいて LDC 陰性 SE 株の相補性実験を行ったところ、表 1-2 のような結果になった。pUC19 をベクターとする構築物は、挿入物のプロモーターにのみ依存する(ベクターからのプロモーターに依存しない)ように構築されていることから、E-1211 および E-1217 では *cadC* 遺伝子が *cadBA* オペロンの発現を活性化できなくなっていることが示唆された。(図 1-1)

そこで、これらの株の *cadC* の塩基配列を決定したところ、973 番目の C が欠失していることが明らかとなった。これによってフレームシフトが生じ、C 端が欠失した形の CadC しか発現しないことが LDC 陰性化の原因であることが推測された。

上記欠失変異は PT4 および PT14b の LDC 陰性株全てに共通に見出され、また、これらの PFGE プロファイルは非常に類似していることが明らかとなった(図 1-2)。こうしたことから、2 種類のファージ型を含むものの、基本的には遺伝学的に均一性の高い株が広がったことが、LDC 陰性 SE が多く検出された背景にあることが明らかとなった。

2. S. Braenderup(SB)分離株の PFGE による解析

2005 年 9 月、石川県にて家族内集団事例 1 件を含む SB 散発事例が 4 件発生した。また大分県においても同 8 月下旬以降、SB 散発事例が 20 件以上発生した。このことから各地研と共同して今夏の SB 分離菌株の傾向に関し、8 月 1 日以降に日本各地で分離された SB 株を収集して PFGE を用いた遺伝子型別を実施することによって調査した。計 9 地研から 43 株の SB 株を収集し、*Xba*I 消化による PFGE パターンの解析を行った。その結果、それぞれの地研に由来する株同士で PFGE プロファイルの差異は観察されなかった。また、異なる地研に由来する株に関しては、5 地研からの分離菌株のプロファイルに違いが観察されず、一方他の 4 地研からの分離株についてはそれぞれ異なる泳動プロファイルが観察された(図 2-1)。このことから、SB においても PFGE によってある程度菌株の異同が明らかにできることがわかった。また、比較的離れた地域同士で分離された SB 株に関して関連性が疑われたものの、実際の疫学的な関連性は見出されなかった。

3. MLVA

現在サルモネラ分離株の型別としては血清型別があり、同じ血清型の菌株をさらに型別するためにファージ型別、パルスフィールドゲル電気泳動による遺伝子型別などがある。近年、細菌の遺伝子型別の新たな着目点として VNTR (variable-number tandem repeat) が提唱され、これを複数の遺伝子座に対して適用した MLVA (multi-locus variable-number tandem repeat analysis) が各菌種において開発、検討がなされて

いる。サルモネラでは既に Typhimurium、Enteritidis、Typhi、ParatyphiA などにおいてゲノム解析が完了しており、MLVA が開発可能な状況にある。上記をふまえ、tandem repeat(TR)配列を検索するプログラムを Visual Basic 言語を用いて構築した(図 3-1 参照)。これを用いてサルモネラのゲノム配列を解析し、各ゲノム配列から延べ300程度の TR 配列を同定した。そこからさらに遺伝子座、リピート長、回数等を検討し、計 20 箇所程度を MLVA の候補とした(図 3-2)。

なお、MLVA に関しては、腸管出血性大腸菌についてもゲノム配列の解析を行っており、やはり計 30 箇所程度を、その候補として検討中である。

D. 結論

SE において LDC 陰性というこれまでとは違う視点から分離菌株を解析することで、特定の遺伝子変異を指標とした疫学解析も可能であることが示された。また、これまであまり実施されていなかった SB に関しても PFGE が適用可能であることがわかり、改めて PFGE の有用性が認められた。

MLVA に関しては今後実践上の系を構築していき、種々の分離株への有用性について検討していきたい。

参考文献

1. Izumiya, H., Mori, K., Higashide, M., Tamura, K., Takai, N., Hirose, K., Terajima, J., and Watanabe, H.: Identification of CTX-M-14 β -lactamase in a *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolate from Japan. Antimicrob. Agents Chemother., 49: 2568-2570, 2005.
2. Izumiya, H., Mori, K., Kurazono, T., Yamaguchi, M., Higashide, M., Konishi, N., Kai, A., Morita, K., Terajima, J., and Watanabe, H.: Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. J. Clin. Microbiol., 43: 5074-5079, 2005.
3. Taguchi, M., Seto, K., Kanki, M., Tsukamoto, T., Izumiya, H., and Watanabe, H.: Outbreak of food poisoning caused by lunch boxes prepared by a company contaminated with multidrug resistant *Salmonella* Typhimurium DT104. Jpn. J. Infect. Dis., 58: 55-56, 2005.
4. Morita, M., Mori, K., Tominaga, K., Terajima, J., Hirose, K., Watanabe, H., and Izumiya, H.: Characterization of lysine decarboxylase-negative strains of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis disseminated in Japan. FEMS Immunol. Med. Microbiol. (in press)

表1-1. 2003年集団事例関連SE株におけるフージ
型とLDC表現型の分布

PT	4	47	1	6a	14b	RDNC	36	5c	6	1b	3	21	29	UT	total
+	18	23	20	10	5	7	5	4	2	1	1	1	1	1	99
LDC	-	5	1		4										10
total	23	23	21	10	9	7	5	4	2	1	1	1	1	1	109

LDC:リジンデカルボキシラーゼ

表1-2. 相補性試験

LDC- negative strains	*LDC activities after introduction of			
	pUC18-cadC	pUC19-cadC	pUC18-cadBA	pUC19-cadBA
E-1211	+	+	+	-
E-1217	+	+	+	-
E-0548	-	-	+	-

*LDC陽性株由来*cad*遺伝子を含む構築物をLDC陰性SE株に導入した際のLDC試験の成績

図1-1. LDC陰性SE株における*cadC*変異部位の模式図

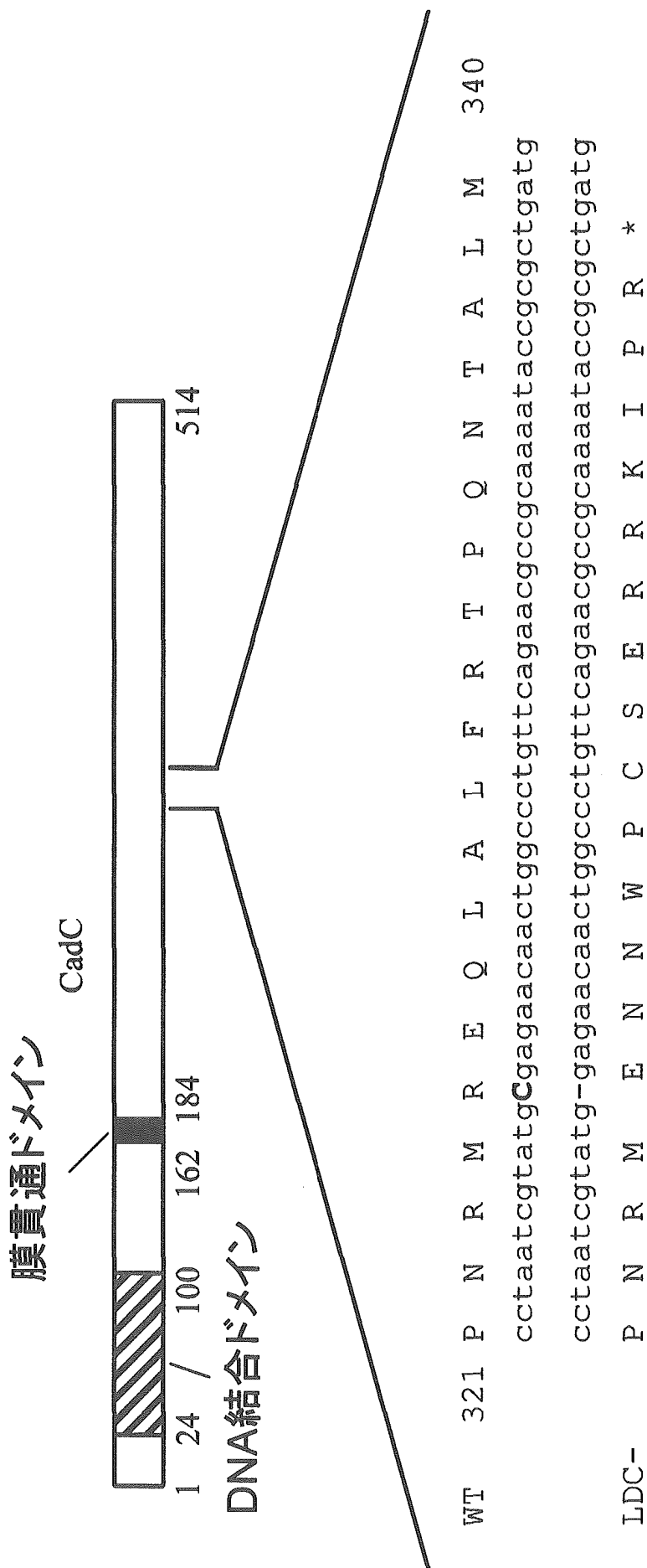


図1-2. LDC陰性SE株の代表的なPFGEプロファイル

