

平成18年度

# 若手研究者奨励研究報告書

# 目 次

## 政策創薬総合研究

### 課題番号

KH13302	再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	川端健二 …… 1
KH23303	腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	増田智先 …… 12
KH23304	Toll様受容体 (TLR3) を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	中道一生 …… 26
KH23306	吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究	伊澤晴彦 …… 37
KH23307	アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発	大喜多 肇 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究	中野由美子 …… 60
KH33308	向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	橋本亮太 …… 66
KH33309	ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	小林カオル …… 79
KH33310	薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	田辺公一 …… 92
KH33332	制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディーの基礎的および応用的研究	川上浩司 …… 101
KH53312	LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	伊豫田 淳 …… 105
KH53313	遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	岡田直貴 …… 116
KH53314	PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	小島伸介 …… 126
KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅山 隆 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村上恭子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵原耕一郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥平桂一郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

KA13701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の 解明	藤室雅弘 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼニ量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

## LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究

所 属 国立感染症研究所 細菌第一部  
研究者 伊豫田 淳  
研究期間 平成 16 年 4 月～平成 19 年 3 月

LEE-negative EHEC (LN-EHEC) が保有する新規の接着因子として、IgG 結合活性を持つ EibG 蛋白質を同定した。EibG 非保有型 LN-EHEC 株の IgG 結合活性を解析したところ、新規の IgG 結合蛋白質が複数見出された。

### A. 研究目的

国内でヒトから単離される腸管出血性大腸菌 (EHEC) の大部分は血清群 O157, O26 または O111 に属するが、それ以外の血清群の EHEC による感染事例も近年多数報告されている。上記の三大血清群に属する EHEC のほぼ 100% が LEE (locus for enterocyte effacement) と呼ばれる病原性遺伝子群を保有し、それらの機能によって腸管上皮細胞への強固な接着とそれに伴う細胞傷害性を引き起こす。一方、その他の血清群に属する EHEC には LEE を保有しないタイプ (LEE-negative EHEC: LN-EHEC) が多数存在し、これらが保有する病原性遺伝子については不明な点が多い。我々は、LN-EHEC が保有する病原性遺伝子の解析から、EHEC 以外のカテゴリーに属する下痢原性大腸菌が保有する毒素または接着遺伝子を併せ持つ EHEC 株が存在すること、さらに、既存の病原性遺伝子を持たないが培養細胞への接着能が非常に強固または特徴的である株が存在することなどを明らかにしてきた。本研究では、このような LN-EHEC における既存の病原性遺伝子の保有状況をさらに解析すると共に、それらが保有する新規病原性遺伝子、特に初期接着に関わる遺伝子について、LN-EHEC の疫学マーカーや新規抗菌剤またはワクチンの標的遺伝子の候補となり得る可能性について基礎的な検討を行うことを目的とした。特に、HEp-2 細胞への特徴的な接着形態を示す LN-EHEC O91 が保有する新規の接着因子を同定し、その検出系を構築すると共に、それらの LN-EHEC における分布・役割について研究を進めることを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1) 血清型の解析

当研究部で調製した抗大腸菌ウサギ抗血清を用いて定法により血清型別を行った。

#### 2) 病原性遺伝子の分布解析

国内で単離され、O157, O111, O26 以外の血清群に属する EHEC 株のうち、EHEC とそれ以外の下痢原性大腸菌 (腸管病原性大腸菌, EPEC; 毒素原性大腸菌, ETEC; 腸管侵入性大腸菌, EIEC; 腸管凝集性大腸菌, EAEC) が保有すると考えられる毒素またはヘモリシン (Stx1 [EHEC], Stx2 [EHEC], LT [ETEC], ST [ETEC], AstA [EAEC または EHEC], HlyA [EHEC])、接着関連因子 Eae [EHEC または EPEC], AggR [EAEC], Iha [EHEC], Saa [EHEC], Efa [EHEC], Afa [EHEC], Lpf [EHEC または EPEC]、細胞侵入性関連因子 (IpaH [EIEC]) をコードする遺伝子の分布状況をそれぞれに特異的な PCR で解析した。

#### 3) HEp-2 細胞への接着能の解析

LB で培養した EHEC 株を M.O.I=100 となるように加え、定法に従って細胞への接着能を解析した。

#### 4) 培養細胞への接着能を失った LN-EHEC O91 突然変異株の単離および変異点の解析

カナマイシン耐性遺伝子と R6K オリジンを内部に持つトランスポゾン EZ-Tn5<R6Kori/KAN-2>, (EPICENTRE) を用いたランダム突然変異を行い、HEp-2 細胞への接着能を失った突然変異体を単離した。突然変異体の Tn5 挿入部位を R6K オリジンと共にクローニングし、定法により塩基配列を決定した。決定した塩基配列をもとに BLAST サーチを行い、コード

される蛋白質および挿入部位を同定した。

#### 5) 突然変異体の再構築と表現型の再検定

得られた突然変異体の表現型を再検定するために、同じ遺伝子を野生株において改めて欠失させた突然変異体を Lambda Red recombinase 法で再構築した。さらに、当該遺伝子を運ぶプラスミドを構築し、相補実験を行った。

#### 6) EHEC 株の免疫グロブリン結合活性の解析

免疫グロブリン結合活性はヒト由来の IgG(Fc)-HRP (horseradish peroxidase)を用いて、大腸菌の全菌体蛋白質に対するウェスタンブロットリング法により行った。

#### 7) 新規接着因子をコードする *eibG* の分布解析

塩基配列情報を基にデザインした特異的な PCR プライマーセットを用いた。解析供試株は国内外で単離された LN-EHEC 株 ( $n = 255$ )、健常者由来の常在性大腸菌株セット (ECOR 株:  $n = 72$ )、EHEC リファレンス株 ( $n = 30$ )を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究に用いる EHEC 株はヒト由来であるが、菌株が単離された個人を特定する情報は含まれない(単離された都道府県、性別、年齢、臨床症状のみ)ため、本研究を遂行する上で倫理面での問題は生じないものと考えられた。

### C. 研究結果

#### 1) LEE 領域の分布解析

LEE に存在する *eae* に特異的なプライマーを用いた解析から、これまでに国内で単離された LN-EHEC 株は合計 255 株となった。

#### 2) HEp-2 細胞への特徴的な接着形態を示す EHEC O91 株の解析

LN-EHEC 株の培養細胞への接着形態を HEp-2 細胞で解析したところ、菌体同士が鎖状に繋がり、培養細胞へ強固に接着している形態を示す (Chain-like adhesion: CLA) 一群の株の存在が明らかとなった。これらの O 血清群を抗血清による凝集反応または PCR で確認したところ、すべて血清群 O91 に属することが明らかとなった。CLA は既存の下痢原性大腸菌のカテゴリーのうち、EAEC とその接着パターンが一部似ていると考えられたが、CLA を示す O91 株は EAEC が保有すると考えられている凝集性繊毛遺伝子 (aggregative adhesion factor, AAF/I, II, III) のいずれも保有せず、さらに、これらの遺伝子群の共通の転写活性化因子である AggR も保有しないことが PCR による解析から推測された。したがって、これらの菌株が保有する接着因子は新規性が高いものと予想された。

#### 3) 細胞接着能欠損変異株の単離と解析

CLA を示す O91 STEC 株を EZ-Tn5<R6Kori/KAN-2> によるトランスポゾン挿入変異を行い、約 5,600 株の中から、接着能を失った変異体を数株単離した。これらのトランスポゾン挿入部位を解析したところ、同一 ORF 内の異なる領域に Tn5 挿入部位が独立にマップされていることが判明した。周辺配列の BLAST によるデータベースサーチを行った結果、この ORF は大腸菌の immunoglobulin 結合蛋白質 (*E. coli* immunoglobulin binding protein A-F: EibA,C,D,E,F) や、*Yersinia* 属で広く保存されている接着因子 YadA などと高い相同性を示すが、これまでに報告のない新規蛋白質をコードしていると予想された。そこで、この遺伝子を *eibG* と命名した。野生株を用いて isogenic な完全欠失体を作製したところ、HEp-2 細胞への接着能を完全に失っていることが確認され、さらにこの表現型は *eibG* を運ぶプラスミドによって相補されることが判明した。この *eibG* プラスミドを HEp-2 への接着能を持たない大腸菌 K-12 由来株の MC4100 に導入したところ、HEp-2 細胞表面で CLA を示すことが判明した。この結果は、この遺伝子が単独で CLA を担う接着因子として機能していること示すものである。

#### 4) EibG 依存性の IgG 結合活性

EibG を保有する O91 株および EibG を発現可能な MC4100 株は IgG 結合性が確認された。

#### 5) EibG の分布解析

*eibG* を特異的に増幅可能なプライマーセットを用いて、255 株 (うち、77 株は O91) の LN-STEC について分布解析を行ったところ、56 株 (うち、49 株は O91) が *eibG* 陽性株であることが明らかとなった。これらの 56 株はいずれも CLA の表現型を示すことが判明した。一方、健常者由来の ECOR 株 (72 株) と EHEC リファレンス株 ( $n = 30$ ) には全く見出されなかった。*eibG* 陽性の LN-EHEC 株の血清群は O146 が 3 株、O128, O169, O38, OUT がそれぞれ 1 株存在した。

#### 5) EHEC 株の免疫グロブリン結合活性の解析

IgG Fc-HRP を用いた解析から、O157, O26, O111 に属する EHEC 株の全ては免疫グロブリン結合活性を持たないことが判明した。一方、*eibG* を持たない LN-EHEC 株のうち、40 株が IgG 結合活性を持つことが判明した。

#### 6) 新規 IgG 結合蛋白質の同定

既存の *eib* 遺伝子の塩基配列の相同性から共通プライマーを設計し、PCR 検出系を構築した。既知の *eib* 遺伝子を保有する ECOR2, ECOR9 株および EibG 陽性 LN-EHEC 株はいずれも陽性となり、陰性コントロール株ではマイナスとなった。上記の 40 株のうち、7

株についてはこのプライマーで既知の *eib* 遺伝子とほぼ同じサイズの PCR 産物が得られた。これらの PCR 産物を pGEM-T-Easy ベクターにクローニングし、塩基配列の決定を行った。このうちの一つ、*eib2-2* は予想されるアミノ酸配列が EibG と相同性が最も低かったが、C 末端側は保存性が極めて高いことが判明した。EibG2-2 を保有する LN-EHEC 株とこれを発現可能な MC4100 株では IgG 結合活性と HEp-2 細胞への CLA 表現型を示すことが確認された。

#### 7) ペプチド抗体の作製と接着阻害実験

EibG (508 アミノ酸) のアミノ酸配列のうち、Peptide1: (47-60) ADASHVTYGGSTYRI, Peptide2: (119-132) LRTSDKENGGKHQVD, Peptide3: (420-433) ARLNSQQRQIRENH, のペプチド合成を行い、これらの混合ペプチドに対する抗体作製を行った。得られたポリクローナル抗体は、各ペプチドおよび EibG 蛋白質の検出には有効であった。しかし、混合ペプチドまたはペプチド抗体を過剰量用いても宿主細胞への接着は阻害されず、これらのアミノ酸配列のみでは感染防御が難しいことが明らかとなった。

#### D. 考察

新規の IgG 結合性接着因子である EibG は、LN-EHEC の約 2 割の株に存在し、その大部分は血清群 O91 に属する EHEC 株であった。我々はさらに、LN-EHEC 株における IgG 結合性を解析した結果、*eibG* を持たない LN-EHEC 株のうち、約 3 割の株が IgG 結合活性を持つことが判明した。これまでに知られている *eib* 遺伝子に共通な PCR プライマーを設計したところ、少なくとも新たに 6 つの新規 Eib 蛋白質が見出された。しかし、依然として IgG 結合性を持つ LN-EHEC 株は多数存在し、これらが保有する IgG 結合蛋白質は既知の Eib とは大きく異なる、あるいは異なる蛋白質であることが予想される。これらの遺伝子をクローニングするには、IgG 結合性を指標としたショットガンクローニング等の手法が有効であると考えられる。新規の IgG 結合蛋白質として LN-EHEC 株に見出された EibG2-2 は既知の Eib 蛋白質同様、C 末端側の相同性が著しく高い。これまでの研究から、C 末端側が細菌の外膜局在および細胞接着に必須であることから、Eib2-2 ついても同様な機能が C 末端側に担われているものと推測される。

EibG の異なる 3 つのアミノ領域のペプチドおよびその混合物に対して作製したポリクローナル抗体には、EibG を発現する LN-STEC 株の HEp-2 細胞への接着阻害活性はなかった。今後、EibG 蛋白質全体に対するポリクローナル抗体を作製し、それによる接着阻害実験を行う必要があると考えられる。

#### E. 結論

- 1) 国内で単離される EHEC 株のうち、LN-EHEC は合計 255 株となった。
- 2) CLA の表現型を担う接着因子として、大腸菌の IgG 結合蛋白質と相同性の高い新規接着因子、EibG を遺伝学的手法により同定した。
- 3) EibG は LN-EHEC 株の 56 株 (うち 41 株は血清群 O91) に見出され、これらの株全ては CLA を示すことが判明した。
- 4) O91 以外の EibG 陽性 LN-EHEC 株の血清群は、O146 が 3 株、O128, O169, O38, および OUT がそれぞれ 1 株ずつであった。
- 5) *eibG* を保有しない LN-EHEC 株のうち、IgG Fc 結合活性を持つ株は 40 株存在し、このうち、7 株については既知の *eib* に共通のプライマーによって検出が可能であることが判明した。
- 6) 5) で検出された遺伝子の塩基配列の解析から、少なくとも 6 つの新規 Eib 蛋白質が存在することが明らかとなった。
- 7) 新規 Eib 蛋白質の一つである Eib2-2 は C 末端領域において既知の Eib との相同性が高い。
- 8) Eib2-2 も既知の Eib 蛋白質同様 IgG 結合蛋白質かつ、HEp-2 細胞への接着因子として機能する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Toma C, Martinez Espinosa E, Song T, Miliwebsky E, Chinen I, Iyoda S, Iwanaga M, and Rivas M. Distribution of putative adhesins in different seropathotypes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 42(11): 4937-4946, 2004.
- 2) Nguten BM, Phung DC, Nakasone N, Toma C, Higa N, Iyoda S, and Iwanaga M. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* in Vietnam. *Tropical Medicine and Health.* 32(4): 339-341, 2004.
- 3) Iyoda S, and Watanabe H. Positive effects of multiple *pch* genes on expression of the locus of enterocyte effacement genes and adherence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H7 to HEp-2 cells. *Microbiology.* 150(7): 2357-2571, 2004.
- 4) 伊豫田淳、渡辺治雄. 「腸管出血性大腸菌の病原性の分子機序」  
*化学療法の領域* 20(9): 59-64, 2004.
- 5) 高原賢守、伊豫田淳、浅田順子、水本洋、上松

- あゆ美、羽田敦子、渡辺治雄、田村和満、秦大資。  
「腸管出血性大腸菌 O177:HNM による溶血性尿毒症症候群の 1 例」  
*日本小児科学雑誌* 109(1): 54-57, 2005.
- 6) Iyoda S., and Watanabe H. ClpXP protease controls expression of the type III protein secretion system through regulation of RpoS and GrlR levels in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 187(12): 4086-4094, 2005.
- 7) Toma C, Higa N, Iyoda S., Rivas M, and Iwanaga M. The long polar fimbriae genes identified in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* are present in other diarrheagenic *E. coli* and in the standard *E. coli* collection of reference (ECOR) strains. *Res. Microbiol.* 157(2): 153-161, 2006.
- 8) Iguchi, A, Iyoda, S., Terajima J, Watanabe H, and Osawa R. Spontaneous recombination between homologous prophage regions causes large-scale inversions within the *Escherichia coli* O157:H7 chromosome. *Gene.* 372: 199-207, 2006.
- 9) Terajima J, Izumiya H, Iyoda S., Mitobe J, Miura M, and Watanabe H. Effectiveness of pulsed-field gel electrophoresis for the early detection of diffuse outbreaks due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Japan. *Foodborne Pathog. Dis.* 3(1): 68-73, 2006.
- 10) Iyoda S., Koizumi N, Satou H, Lu Y, Saitoh T, Ohnishi M, and Watanabe H. The GrlR-GrlA regulatory system coordinately controls the expression of flagellar and LEE-encoded type III protein secretion systems in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 188(16): 5682-5692, 2006.
- 11) Leotta G, Deza N, Origlia J, Toma C, Chinen I, Miliwebsky E, Iyoda S., Sosa-Estani S, and Rivas M. Detection and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in captive non-domestic mammals. *Vet. Microbiol.* 118(1-2): 151-157, 2006.
- 12) Lu, Y., Iyoda, S., Satou, H., Satou, H., Itoh, K., Saitoh, T. and Watanabe, H. A New Immunoglobulin-Binding Protein, EibG, Is Responsible for the Chain-Like Adhesion Phenotype of Locus of Enterocyte Effacement-Negative, Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 74(10): 5747-5755, 2006.
- 13) Iguchi, A., Iyoda S., Watanabe, H. and Osawa, R. O Side Chain Deficiency Enhances Sensitivity of *Escherichia coli* to Shiga Toxin 2-Converting Bacteriophages. *Curr. Microbiol.* 54(1): 14-19, 2007.
2. 学会発表
- 1) 伊豫田淳、渡辺治雄. 腸管出血性大腸菌に多コピー存在する *perC* 遺伝子による LEE 遺伝子群の発現制御機構.  
第77回日本細菌学会総会. 大阪. 2004.
- 2) Iyoda S. and Watanabe H. Multiple *pch* genes encode master regulators essential for the expression of LEE genes in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7.  
39<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Kyoto. 2004.
- 3) Iguchi, A., Iyoda, S., Watanabe, H., and R. Osawa. Loss of O side chain induces sensitivity of *Escherichia coli* to a Shiga toxin 2-converting bacteriophage.  
39<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Kyoto. 2004.
- 4) 伊豫田淳、渡辺治雄. 腸管出血性大腸菌における *pch* 遺伝子を介した LEE 遺伝子群の発現制御と発現階層性の解析.  
第78回日本細菌学会総会. 東京. 2005.
- 5) 井口純、伊豫田淳、渡辺治雄、大澤朗. 大腸菌の O 側鎖が Stx2 フェージ感染に与える影響について.  
第78回日本細菌学会総会. 東京. 2005.
- 6) 寺嶋淳、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄. 2004 年における O157:H7 を中心とした EHEC の動向について.  
第78回日本細菌学会総会. 東京. 2005.
- 7) 伊豫田淳、小泉信夫、佐藤人美、陸彦、大西真、渡辺治雄. 腸管出血性大腸菌におけるべん毛とタイプ III 蛋白質輸送装置の共役発現制御機構.  
第28回日本分子生物学会年会. 福岡. 2005.
- 8) 井口純、伊豫田淳、寺嶋淳、渡辺治雄、大澤朗. 大規模な逆位による腸管出血性大腸菌 O157 ゲノムの多様化.  
第58回日本細菌学会関西支部総会. 神戸. 2005.
- 9) 寺嶋淳、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、田村和満、渡辺治雄. 2004 年における O157:H7 を中心とした EHEC の動向について.  
衛生微生物協議会第26回研究会. 福井. 2005.

- 10) 伊豫田淳. 分子遺伝学的手法を用いた大腸菌病原性遺伝子の発現制御機構の解析. 第15回感染研シンポジウム. 東京. 2005.
- 11) Iyoda S., Koizumi N., Satou H., Lu Y., Ohnishi M., and Watanabe H. Regulatory mechanism of the expression of LEE-encoded Type III secretion system in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. 40<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Boston. 2005.
- 12) Toma C., Higa N., Iyoda S., Nakasone N., Rivas M., and Iwanaga M. The relationship between long polar fimbriae genes identified in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and phylogenetic groups. 40<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Boston. 2005.
- 13) Iguchi, A, Iyoda, S., Terajima J, Watanabe H, and Osawa R. Genetic basis for the genomic plasticity of *Escherichia coli* O157:H7. 40<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Boston. 2005.
- 14) 井口純, 伊豫田淳, 寺嶋淳, 渡辺治雄, 大澤朗 大規模な逆位による腸管出血性大腸菌O157ゲノムの多様化. 第79回日本細菌学会総会. 金沢. 2006.
- 15) 陸彦, 伊豫田淳, 伊藤健一郎, 齊藤剛仁, 渡辺治雄. LEE 非保有型 EHEC に存在する新規免疫グロブリン結合蛋白質による宿主細胞への接着機構. 第79回日本細菌学会総会. 金沢. 2006.
- 16) 伊豫田淳, 小泉信夫, 陸彦, 大西真, 渡辺治雄 負の発現制御因子 GrIR の活性制御による III 型蛋白発現制御機構質輸送装置とべん毛の協調発現制御機構. 第79回日本細菌学会総会. 金沢. 2006.
- 17) Iyoda S., Saitoh T, Lu Y, Satou H, Shimuta K, Ohnishi M, Terajima J, and Watanabe H. Coordinate expression of virulence-related genes under the control of GrIR/GrIA regulatory system in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. 41<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Gifu, November, 2006.
- 18) Lu Y, Iyoda S., Satou H, Satou H, Toma C, Saitoh T, Ohnishi M, Terajima J, and Watanabe H. Identification and characterization of a new adhesion/immunoglobulin-binding protein, EibG, in LEE-negative Shiga-toxin producing *Escherichia coli*. 41<sup>th</sup> Joint Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Panel. Gifu, November, 2006.
- 19) Iyoda S., Koizumi N, Satou H, Lu Y, Saitoh T, Ohnishi M, and Watanabe H. The GrIR-GrIA regulatory system coordinately controls the expression of flagellar and LEE-encoded type III protein secretion systems in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. 6<sup>th</sup> International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing *E. coli* Infections (VTEC 2006 Melbourne), Melbourne, Australia, November, 2006.
- 20) Terajima J, Pei Y, Izumiya H, Iyoda S., Motobe J, and Watanabe H. Molecular epidemiological investigation of enterohemorrhagic *E. coli* isolates in Japan 2004-2005. 6<sup>th</sup> International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing *E. coli* Infections (VTEC 2006 Melbourne), Melbourne, Australia, November, 2006.
- 21) Iguchi A, Iyoda S., Watanabe H, and Osawa R. Defective O side chain enhances sensitivity of *Escherichia coli* to Shiga toxin 2-converting bacteriophages. 6<sup>th</sup> International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing *E. coli* Infections (VTEC 2006 Melbourne), Melbourne, Australia, November, 2006.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
なし。



---

平成18年度

政策創薬総合研究事業  
若手研究者奨励研究報告書

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社