

GGG および GCS のマウス感染実験:

菌を一晩培養後、3100rpm, 10min 遠心, 培地を除き 1×PBS(-)5ml に懸濁した後, ボルテックス処理を 30 秒間行った。ボルテックス後の菌液を 1×PBS(-)で 0.5ml 投与時に LD50 の 2 倍量または 1/2 倍量となるように希釈し, マウスに腹腔内投与し, 1 週間生死観察を行った。1 型糖尿病モデルとして STZ 誘発モデルを利用した。すなわち, 雌 ddY マウスに STZ を 100mg/kg になるようにフィルター滅菌した 0.05M Na-Citrate (pH 4.5) に投与直前に溶解し, 0.5ml 腹腔内投与を行い, 1 週間後に尾静脈から採血し, 簡易血糖値測定装置により, 血糖値を測定を行って 300mg/dL 以上の血糖値を示すものを糖尿病発症群, それ以下のものを非発症群として使用した。また control として 0.05M Na-Citrate (pH 4.5) を 0.5ml をマウスに腹腔投与した。2 型糖尿病モデルとして糖尿病自然発症型マウスである db/db マウスを使用し, 対照として糖尿病非発症型である db/m+マウスを使用した。

GGG 全ゲノム配列解析:

主任研究者等により実施された GGS 菌株の全ゲノムのドラフト配列解析データを元に, contig 間の PCR 産物のサンガー法による direct sequencing により gap closing を行った。

C. 研究結果

1 型糖尿病マウスモデルの GGS 感受性:

STZ により 1 型糖尿病を誘発させたマウスに, 高病原性の GGS 菌株を投与し, 1 週間生死観察を行った (図 1)。本モデルでは, STZ を投与した場合でも一定の割合で高血糖とならないマウスが出現するので, STZ 投与後 1 週間での血糖値測定により 300mg/dL 以上の血糖値を示したマウスを糖尿病発症群, それ以下の血糖値のマウスを STZ 投与・糖尿病非発症群,

および緩衝液のみ投与の群の 3 群で検討を行った。STZ 投与による糖尿病発症群, 非発症群および緩衝液投与群の平均血糖値はそれぞれ 482, 136 および 117mg/dL だった。STZ 投与により糖尿病が誘発された群は, 他の 2 群よりも GGS 投与後の致死例が増加し, その差異は log-rank 検定で有意だった ($p < 0.001$)。

2 型糖尿病マウスモデルの GGS 感受性:

次に日本人においてより患者数が多い 2 型糖尿病のモデルマウスで GGS 感受性を検討した (図 2)。2 型糖尿病のモデルマウスとして, レプチン受容体に変異を持ち, 糖尿病を自然発症する BKS.Cg-m+/+Lepr^{db}/J (db/db マウス) を使用した。対照マウスとして糖尿病非発症性のヘテロ接合型マウスである db/m+マウスを使用し, 1 型糖尿病モデルの場合と同様に GGS を投与して検討を行った。GGG 投与時点での db/db マウスおよび db/m+マウスの平均血糖値はそれぞれ 390 および 134mg/dL だった。db/db マウスは db/m+マウスよりも GGS 投与後の致死例が多く, その差異は log-rank 検定で有意であった ($p < 0.05$)。

GGG 菌株の全ゲノム解析:

本研究で全ゲノム解析が行われた GGS 株は *emm* タイプが stG6792 型である RE378 株である。stG6792 型は本邦の GGS 症例の中で最も分離頻度が高いことを生方等が明らかにしている。本研究では, 筆者等が別プロジェクトにより実施した GGS 菌株である GGS-124 株の全ゲノムデータ, および主任研究者等により実施された GGS 株である RE378 株の全ゲノムのドラフト配列データを元に生方等と協力して gap closing を行い RE378 株の全ゲノム配列を決定した。本解析により GGS は, これまでに全ゲノム配列解析が実施された細菌の中で A 群レンサ球菌 (GAS) と最も近縁であることが明らかとなった。

GAS は他の細菌と比較して多数の病原因子を有することが知られている。そのため、それらの因子が GGS でも保存されているかどうかを検討した(表 2)。その結果、GGS は GAS の病原因子の大部分を保有していることが明らかとなった。その一方、GAS の代表的な病原因子であり、システインプロテアーゼである SPEB を保有していなかった。またこれまでにゲノム解析が行われた GAS 菌株は T 細胞の強力な活性化作用を有するスーパー抗原の遺伝子を少なくとも 3 個保有しているが、GGS では SPEG スーパー抗原遺伝子のみを保有していた。

D. 考察

糖尿病マウスでは 1 型糖尿病の場合でも、2 型糖尿病の場合でも GGS に対する感受性が高進していることが明らかとなった。昨年度の複数 GGS 菌株でのマウス病原性比較実験の結果では、菌株間の病原性の差は 200 倍程度であり、GAS の場合の 1 万倍程度の差異と比較して小さいことが明らかとなっている。これらの知見は、GGS による劇症型感染症では、菌側の要因よりも、宿主側の要因がその発症により大きな役割を果たしていることを示唆する。また本研究により糖尿病背景での GGS 感染モデルが構築できたことから、糖尿病の基礎疾患を持つ患者での GGS 感染症の病態に係わる宿主要因の解析がモデル動物系で可能となった。糖尿病患者は感染症感受性が高進していると考えられており、ブドウ球菌などの感染症感受性高進がマウスモデルで報告されているが、溶血性レンサ球菌についての解析は行われておらず、本研究はその初めての例である。次年度は本モデルを用いて、GGS 感染時の宿主側因子、特に免疫系因子の発現レベルの変動を詳細に解析し、さらに GGS 感染特異的な宿主因子の変動の有無についても解析を行う予定である。

GGS のゲノム解析では、GGS が GAS と非常

に近縁種であり、GAS で知られている多数の病原因子の大部分を保有していることが明らかとなった。その一方、レンサ球菌による劇症型感染症において重要な役割を果たしていると考えられてきた GAS の病原因子である SPEB を GGS は保持していないことが明らかとなった。GGS は SPEB の機能的なホモログも保持しておらず(結果は示さない)、SPEB の機能は GGS による劇症型感染症には必要ではないことが明らかとなった。また GGS は GAS の代表的な病原因子であるスーパー抗原の遺伝子として SPEG のみを保有していた。GGS の SPEG はヒトにおいてスーパー抗原としての作用を示さないことを以前に報告している。このため GGS による劇症型感染症においてはスーパー抗原の機能も必須ではないと考えられる。これらの知見は GAS で蓄積された劇症型感染症の知見と相反するものであり、まだ完全には明らかになっていないレンサ球菌による劇症型感染症の発症機構の解明において大変興味深い知見と言える。

E. 結論

一連の検討で、糖尿病モデルを利用した GGS 感染症の動物モデルが構築出来た。来年度は上述の知見を元に糖尿病マウスモデルにおいて、GGS 接種時の宿主免疫因子の発現変動の解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

本研究で実施された動物実験は国立国際医療センター(研究所)および東京女子医科大学の動物倫理委員会の審査と承認を受けて実施されたものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyoshi-Akiyama T., Zhao J., Uchiyama T., Yagi J., Kirikae T. Positive correlation of low

adhesion ability of group A streptococcus to mammalian cells with virulence in a mouse model. FEBS Microbiol. let. 2009. Accepted

2) 下村有美, 三好(秋山)徹. 劇症型感染症を引き起こすレンサ球菌の新たな病原因子 -ストレプトリジン O の宿主細胞への作用に関する新知見-. 感染・炎症・免疫. 38(1) 73-75 2008.

3) 秋山 徹. レンサ球菌. バイオセーフティの事典-病原微生物とハザード対策の実際- NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会編. 医学評論社(東京).205-209 2008

4) 下村有美, 三好(秋山)徹. A 群レンサ球菌の病原性機構における宿主細胞付着性の意義. 化学療法の領域. 24(6) 89-93 2008.

第 17 回 Lancefield レンサ球菌研究会 徳島, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 学会発表

国際学会

1) Whole genome analysis of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* GGS_124 T. **Miyoshi-Akiyama**, Y. Shimomura, S. Murayama, K. Ubukata, J. Yagi3, T. Kirikae. American Society of Microbiology, 108th General Meeting, Boston, 2008

国内学会

1) *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* GGS_124 株のゲノム配列解析. 秋山徹, 村山琮明, 生方公子, 八木淳二, 切替照雄, 下村有美, 花崎真一.

第 80 回日本細菌学会総会, 京都, 2008

2) *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* のゲノム情報を利用したスーパー抗原遺伝子 *speG* およびその周辺遺伝子構造の解析. 奥村香世, 下村有美, 花崎真一, 切替照雄, 秋山徹.

第 55 回毒素シンポジウム 山中湖, 2008

3) *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* の *speG* および周辺領域に関する遺伝子構造の解析. 奥村香世, 下村有美, 花崎真一, 島田恭兵, 切替照雄, 秋山徹.

表 1. GGS および GCS 使用菌株の各種データ

| strain | serotype | hemolysis | origin | emm 型 | LD50 |
|-------------|----------|-----------|--------|--------------------|--------------------|
| 167 | C | B | human | <i>stc839.2tss</i> | 9.63×10^5 |
| GGs-124 | G | B | human | <i>stg480.0</i> | 2.09×10^6 |
| 62 | C | B | cow | <i>stL2764</i> | 4.50×10^6 |
| 168 | G | B | human | <i>stg480.0</i> | 4.55×10^6 |
| GGs-117 | G | B | human | <i>stg4974.1</i> | 5.58×10^6 |
| 170 | G | B | human | <i>stC36.0</i> | 5.59×10^6 |
| 125 | C | B | human | <i>stg653</i> | 1.39×10^7 |
| 64 α | C | a | cow | - | 1.55×10^7 |
| 164 | G | B | human | <i>stg485</i> | 1.91×10^7 |
| GGs-118 | G | B | human | <i>stg6792</i> | 1.95×10^7 |
| 63 | C | B | cow | - | 2.95×10^7 |
| 169 | G | B | human | <i>stg11</i> | 4.43×10^7 |
| 163 | G | B | human | <i>stg643</i> | 4.52×10^7 |
| 152 | C | B | human | - | 8.51×10^7 |
| 154 | C | B | human | - | 9.43×10^7 |
| 8 | C | a | Cow | - | 2.49×10^8 |

GGsによる劇症型感染症では発症者において糖尿病や悪性腫瘍などの基礎疾患が高頻度に存在する。そこで糖尿病マウスで同菌感受性が上昇しているかどうかを、菌投与後の生死観察で検証した。

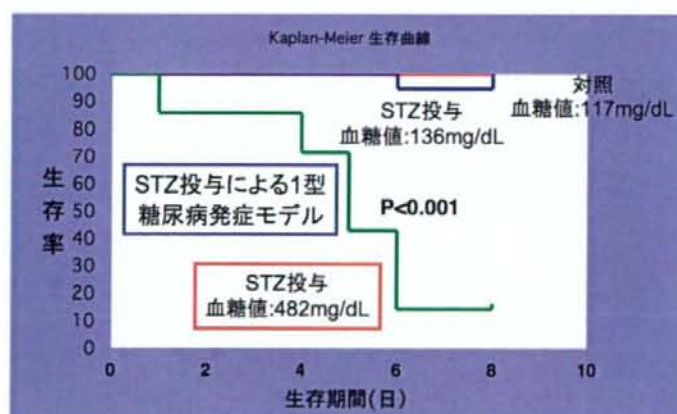


図 1. G 群レンサ球菌による劇症型感染症のモデル構築(1型糖尿病マウスモデル)

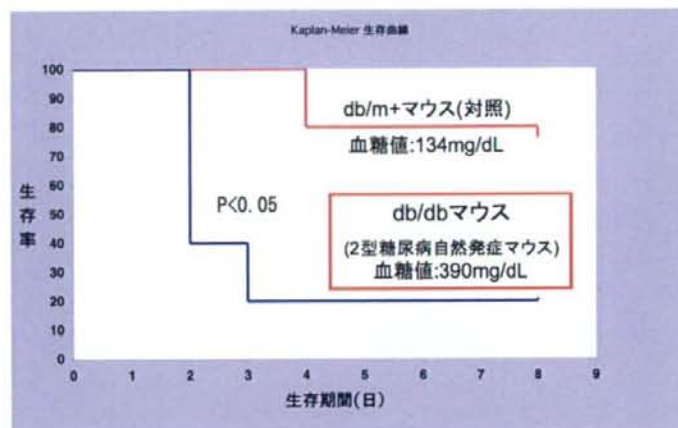


図 2. G 群レンサ球菌による劇症型感染症のモデル構築(2 型糖尿病マウスモデル)

表 2. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* が有する病原遺伝子の有無

| | Protein | 遺伝子の有無 |
|--------|--|--------|
| 接着因子 | Fibronectin binding protein | + |
| | Collagen binding protein | + |
| | Laminin binding protein | + |
| 毒素性因子 | Streptolysin O | + |
| | Streptolysin S | + |
| | Streptococcal pyrogenic exotoxin type G (SpeG) | + |
| | Streptococcal mitogenic exotoxin Z (SmeZ) | - |
| | Hemolysin | + |
| 免疫回避因子 | Streptococcal protein interfering with complement function (Sic) | + |
| | Myosin-cross reactive streptococcal antigen | + |
| | Erythrogenic toxin B/Cysteine proteinase (SpeB) | - |
| | Collagen-like protein | - |
| | Hyaluronate synthetase (HasA, HasB) | - |
| | Streptococcal C5a peptidase | + |
| | C3-degrading proteinase | + |
| 調節因子 | M protein transacting positive regula (Mga) | + |
| | CovR | + |
| | CovS | + |

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|-------------------|------------------------------------|--|-----------|-----|------|--------------|
| 砂川慶介 | IV 中枢神経感染症 | 土肥義胤, 山本容正, 宇賀昭二 | スタンダード微 生物学 -第2版- | 文光堂 | 東京 | 2008 | P225-228 |
| 砂川慶介 | 薬物療法—抗菌薬投 与の基本 | 大関武彦, 近藤直美 | 小児科学 第3版 | 医学書院 | 東京 | 2008 | P90-97 |
| 大石和徳 | 新興・再興感染症 | 井村裕夫 | わかりやすい 内科学 | 文光堂 | 東京 | 2008 | P523- 526 |
| 秋山徹 | レンサ球菌 | NPO法人バ イオメディカ ルサイエン ス研究会編 | バイオセーフ ティの事典 -病原微生物と ハザード対策 の実際- | 医学 評論社 | 東京 | 2008 | P205-209 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|------------------------------------|-----|------------|------|
| Wajima, T, Murayama Y. S, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K , and Ubukata K. | Distribution of <i>emm</i> type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. | Journal of Medical Microbiology | 57 | P1383-1388 | 2008 |
| 砂川慶介 , 生方公子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 野々山勝人, 岩田敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮 | 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2005~2006) | 感染症学雑誌 | 82 | P187-197 | 2008 |
| 尾内一信, 石和田稔彦, 岩田敏, 岡田賢司, 黒崎知道, 坂田宏, 鈴木宏, 砂川慶介 , 堤裕幸, 春田恒和, 満田年宏, 山崎勉 | 小児呼吸器感染症治療の現状把握に関する検討(第1報) 小児呼吸器感染症治療ガイドライン2004について | 日本小児科学会雑誌 | 112 | P729-735 | 2008 |
| 尾内一信, 石和田稔彦, 岩田敏, 岡田賢司, 黒崎知道, 坂田宏, 鈴木宏, 砂川慶介 , 堤裕幸, 春田恒和, 満田年宏, 山崎勉 | 呼吸器感染症治療の現状把握に関する検討(第2報)小児呼吸器感染症における抗菌薬使用実態 | 日本小児科学会雑誌 | 112 | P736-742 | 2008 |
| 佐藤吉壮, 豊永義清, 砂川慶介 | アンケート調査による小児感染症への注射用抗菌薬の治療実態と今後への期待 | 小児感染免疫 | 20 | P115-122 | 2008 |
| 砂川慶介 | 起因菌別に考えること レンサ球菌 | 化学療法の領域 | 24 | P86-93 | 2008 |
| Ubukata K | Simultaneous and rapid detection of causative pathogens in community-acquired pneumonia by real-time PCR. | Japan Medical Association Journal | 51 | P46-50 | 2008 |
| Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama S. Y, Takayanagi R, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K , and ARD study group. | Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. | Journal Infection and Chemotherapy | 14 | P424-432 | 2008 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------------------------|----|------------|------|
| Wajima T, Murayama S, Y, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K, and Ubukata K. | Distribution of <i>emm</i> type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive diseases. | Journal of Medical Microbiology | 57 | P1383-1388 | 2008 |
| Billal D S, Hotomi M, Shimda J, Fujihara K, Ubukata K. , Yamanaka N. | Prevalence of Streptococcal invasive locus(<i>sil</i>) and its relationship with macrolide resistance among Group A <i>Streptococcus</i> . | Journal Clinical Microbiology | 46 | P1563-1564 | 2008 |
| Chiba N, Murayama S. Y, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, Sunakawa K and Ubukata K. | Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. | Journal Infection and Chemotherapy | 15 | in press | 2009 |
| Murayama S. Y, Seki C, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K, and Ubukata K. | Capsular type and antibiotic resistance in <i>Streptococcus agalactiae</i> isolate from patients with invasive infections, ranging from newborns to the elderly. | Antimicrobial Agents and Chemotherapy | 53 | in press | 2009 |
| Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, Sunakawa K and Ubukata K. | Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan | Epidemiology and Infection | | in press | 2009 |
| <u>生方公子</u> | 治療上問題となる耐性菌 —その検出法と分子疫学— | 小児感染免疫 | 20 | P1-10 | 2008 |
| 諸角美由紀, <u>生方公子</u> | リアルタイムPCR法による呼吸器系ウイルスの網羅的検索. | 感染・炎症・免疫 | 38 | P70-73 | 2008 |
| 諸角美由紀, <u>生方公子</u> | リアルタイムPCR法の原理と呼吸器感染症原因菌の網羅的検索への応用. | Medical Technology | 36 | P1071-1077 | 2008 |
| <u>生方公子</u> | 呼吸器感染症原因微生物の遺伝子迅速診断. | 日本胸部臨床 | 67 | P266-271 | 2008 |
| 砂押克彦, <u>生方公子</u> | <i>Streptococcus equisimilis</i> 感染症. | 総合臨床 | 57 | P2686-2691 | 2008 |

| | | | | | |
|--|--|------------------------|----|--------------|------|
| <u>生方公子</u> , 中山栄一, 長谷川恵子, 諸角美由紀 | 呼吸器感染症原因微生物 ーリアルタイムPCRによる迅速検索ー | 小児科診療 | 71 | P111- 116 | 2008 |
| <u>生方公子</u> , 千葉菜穂子, 岩田敏, 砂川慶介 | 肺炎球菌の耐性化とワクチン. | 小児科 | 49 | P301- 307 | 2008 |
| <u>Fujishima S</u> | Neutrophil elastase and systemic inflammatory response syndrome in the initiation and development of acute lung injury among critically ill patients. | Biomed Pharmacother | 62 | P333- 338 | 2008 |
| <u>藤島清太郎</u> | <i>S. equisimilis</i> 感染症が今後の焦点に:溶 血レンサ球菌による侵襲性感染症の新た な動向. | Medical Tribune | | P64-65 | 2008 |
| 池田雄一郎, <u>藤島清太郎</u> | 重症呼吸器疾患の救急管理 | ARDS呼吸 | | P43-48 | 2008 |
| <u>坂田 宏</u> | 小児におけるB群溶連菌感染症の臨床 的検討. | 日本感染症学 会雑誌 | 82 | P633- 637 | 2008 |
| 岡本友紀, 鈴木弘倫, 樽 川友美, 山本芳尚, 大内 友二, 及川信次, 奥住捷 子, <u>吉田敦</u> , 小池宰子, 菱沼昭, 家入蒼生夫 | キノロン耐性B群連鎖球菌の臨床的・疫 学的特徴と耐性機序の解析. | 臨床検査栃木 | 3 | P54-57 | 2008 |
| 樽川友美, 鈴木弘倫, 岡本友紀, 山本芳尚, 大 内友二, 及川信次, <u>吉田 敦</u> , 奥住捷子, 家入蒼生 夫 | 血液培養から分離された肺炎球菌の莢 膜血清型と薬剤感受性および臨床背景 の検討. | 臨床検査栃木 | 3 | P50-53 | 2008 |
| <u>吉田 敦</u> | 常在菌の種類と役割 | 日本臨床検査 自動化学会会 誌 | 33 | P314- 317 | 2008 |
| <u>吉田 敦</u> , 山本芳尚, 奥住捷子 | ICUにおける感染のトピックス 血液培 養の落とし穴. | ICUとCCU | 32 | P181- 190 | 2008 |
| <u>吉田 敦</u> | <i>Streptococcus suis</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> . | 臨床と微生物 | 36 | | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------------------------|----|------------|------|
| Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K. | Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. | Vaccine | 26 | P4284-4289 | 2008 |
| Chen M, Ssali F, Mulungi M, Awio P, Yoshimine H, Kuroki R, Furumoto A, Tanimura S, Kityo C, Nagatake T, Mugenyi P, Oishi K. | Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. | Vaccine | 26 | P4962-4968 | 2008 |
| Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K. Kositsakulchai W, Sanchai T, Khantawa B, Tharavichitkul P, Sirisanthana T, Nagatake T. | Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia among HIV-infected patients in northern Thailand. | Journal of Infection and Chemotherapy | 14 | P105-109 | 2008 |
| Gotoh K, Qin L, Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, Anh NTH, Cat NDL, Ha LL, Ai LTT, Tien NM, Minh TT, Oishi K. Watanabe H. | Prevalence of <i>Haemophilus influenzae</i> with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. | Journal of Infection and Chemotherapy | 14 | P349-353 | 2008 |
| 大石和徳 | 医学と医療の最前線 肺炎球菌ワクチン—5年後の再接種の是非— | 日本内科学会雑誌 | 97 | P836-841 | 2008 |
| 大石和徳 | 細菌ワクチンの現状. | Medical Science Digest | 34 | P444-447 | 2008 |
| Ato M. Ikebe T, Kawabata H, Takemori T, and Watanabe H. | Incompetence of neutrophils to invasive group A <i>streptococcus</i> is attributed to induction of plural virulence factors by dysfunction of a regulator. | PLoS ONE 3 | | e3455 | 2008 |
| Tanaka D, Isobe J, Watahiki M, Nagai Y, Katsukawa C, Kawahara R, Endoh M, Okuno R, Kumagai N, Matsumoto M, Morikawa Y, Ikebe T. Watanabe H, and the | Genetic features of clinical isolates of <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> possessing Lancefield's group A antigen. | Journal Clinical Microbiology | 46 | P1526-1529 | 2008 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|------|------------|------|
| Working Group for Group A Streptococci in Japan 2008. | | | | | |
| <u>池辺忠義</u> , <u>阿戸学</u> , 小林和夫, 渡辺治雄 | 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序 —菌の特徴と免疫回避機構— | BIO Clinica 北隆館 | 23 | P1321-1326 | 2008 |
| Chanchamroen S, Kewcharoenwong C, SUSAENG R W, <u>Ato M</u> , Lertmemongkolchai G. | Human polymorphonuclear neutrophil responses to <i>Burkholderia pseudomallei</i> in healthy and diabetic subjects. | Infection and Immunity | 77 | P456-4630 | 2009 |
| <u>Matsui, H.</u> , et al. | CD46 transgenic mouse model of necrotizing skin and soft tissue infections with <i>Streptococcus pyogenes</i> . | Infection and Immunity | | submitted | 2009 |
| <u>Miyoshi-Akiyama T</u> , Zhao J, Uchiyama T, Yagi J, Kirikae T. | Positive correlation of low adhesion ability of group A streptococcus to mammalian cells with virulence in a mouse model. | FEBS Microbiol. let. | | in press | 2009 |
| 下村有美, <u>三好(秋山)徹</u> | 劇症型感染症を引き起こすレンサ球菌の新たな病原因子 —ストレプトリジンOの宿主細胞への作用に関する新発見— | 感染・炎症・免疫 | 38 | P73-75 | 2008 |
| 下村有美, <u>三好(秋山)徹</u> | A群レンサ球菌の病原性機構における宿主細胞付着性の意義. | 化学療法の領域 | 24/6 | P89-93 | 2008 |