

図3 入院患者における入院期間とデフィシル菌検出率の相関

〔文献5〕より引用

ルオロキノロンの投与が強毒変異株によるCDAD発症の誘因となるものと想定されている。わが国では2001年に本強毒型変異株の検出が確認されているがアウトブレイクとはなっていない。

強毒型デフィシル菌感染により下痢、偽膜性大腸炎の他、トキシック巨大結腸症、類白血病反応、敗血症、腎不全などの重篤な病態が引き起こされることがある。強毒型デフィシル菌感染症の診断および治療に関しては通常型に対するそれと相違はない。糞便中の毒素検出およびデフィシル菌分離培養検査を行う。BI/NAP1/027型の同定は専門的な研究施設で可能となる。治療にはバンコマイシンおよびメトロニダゾールが使用される。



施設内感染対策

本菌は芽胞を産生するため、病院内環境中(トイレ、ベッド、床など)に生残し、長期入院者へ感染することが知られている。入院患者からの本菌検出率は入院期間と相関し、4週間以上の入院により約50%という高い検出率を示すとの報告もある(図3)⁵⁾。また、医療従事者および患者の手指に本菌が付着している可能性があるため、手洗いの励行や糞便の衛生的処理(ディスポーザブル手袋の使用など)を行う。病院内環境の清掃に努めるほか、経管チューブや内視鏡の清潔管理に

も留意する¹⁷⁾。加えて、医師はCDAD発症の原因となるような不適切な抗菌薬処方を行わないことが肝要である。

文献

- 1) Kamiya S, Nakamura S: Virulence factors of *Clostridium difficile* and its pathogenesis in intestinal infection in man. *Bifidobacteria Microflora* 12: 1-17, 1993
- 2) Geric B, Rupnik M, Gerding DN, et al: Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among colinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol* 53: 887-894, 2004
- 3) Voth DE, Ballard JD: *Clostridium difficile* toxins: Mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 18: 247-263, 2005
- 4) Brazier JS, Stubbs SL, Duerden BI: Prevalence of toxin A negative/B positive *Clostridium difficile* strains. *J Hosp Infect* 42: 248-249, 1999
- 5) Hurley BW, Nguyen CC: The spectrum of pseudo-membranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 162: 2177-2184, 2002
- 6) 神谷茂: 腸管感染症とプロバイオティクス, 医学のあゆみ 207: 894-898, 2003
- 7) Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, et al: Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm* 36: 754-757, 1979
- 8) Clements ML, Levine MM, Ristaino PA, et al: Exogenous lactobacilli fed to man. Their fate and ability to prevent diarrheal disease. *Prog Food Nutr Sci* 7: 29-37, 1983
- 9) Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, et al: Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res* 17: 333-338, 1989
- 10) McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al: Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 90: 439-448, 1995
- 11) Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al: The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 163-169, 2001
- 12) Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al: Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 97: 2744-2749, 2002
- 13) Seki H, Shiohara M, Matsumura T, et al: Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int* 45: 86-90, 2003

- 14) 神谷茂：強毒型デフィシル菌感染症の発生とその対策，日本医事新報 No.4372, p105, 2008
- 15) Bartlett JG：Narrative Review：The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 145：758-764, 2006
- 16) Warny M, Pepin J, Fang A, et al：Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 366：1079-1084, 2005
- 17) 加藤はる：院内感染としての *Clostridium difficile* 感染症，最新医学 62：228-236, 2007

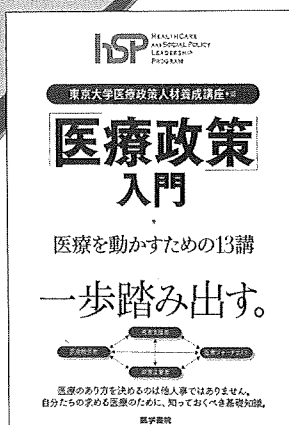
「医療崩壊」と嘆く前に

「医療政策」入門

医療を動かすための13講

編 東京大学医療政策人材養成講座

これまで体系的に学んだり議論する場がなかった「医療政策」というテーマを扱ってきた東京大学医療政策人材養成講座(HSP)。本書は「医療政策の基礎知識を短時間で得られる」と評判の講義内容を、わかりやすく編集しなおしたもの。医療政策の最前線で活躍する講師陣による講義と質疑応答は、「医療を何とかしたい!」と願う人々にとって欠かせない基礎知識になるだろう。医療政策に参画する「はじめての一步」として最適な1冊。



●A5 頁288 2009年 定価2,520円(本体2,400円+税5%) [ISBN978-4-260-00858-7]
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



基礎編

バイオフィルム形成と細胞外マトリックス

YONEZAWA HIDEO/KAMIYA SHIGERU

米澤英雄/神谷 茂

◎杏林大学医学部感染症学

要旨 バイオフィルムは構成微生物同士が相互に作用し合うコミュニティであり、単一の微生物種からなるもの、複数種の微生物からなるもの、または微生物と他の物質からなる集合体である。自然環境中や日常生活の中でもよく見受けられる。複合微生物群集が形態学的にも生理学的にもきわめて高機能化した存在形態であるバイオフィルムでは、細胞外マトリックスの役割が非常に重要であることが明らかとされている。

はじめに

バイオフィルムは固層-液層界面に形成する複合微生物群集である。地球上に存在する細菌のほとんどは、浮遊したプランクトンのような状態、すなわち planktonic cells として存在するのではなく、集団として何かに付着したバイオフィルム、biofilm cells として生存している。バイオフィルム形成は planktonic cells が固体表面へ付着することで始まる。付着した細菌は小さな集落を形成し、その後クオラムセンシングと呼ばれる細胞間伝達物質を利用して大きな集団となり、細菌同士が強固に結合した成熟したバイオフィルムとなる。バイオフィルムは構成微生物同士が相互に作用し合うコミュニティであると考えられ、複合微生物群集が形態学的にも生理学的にもきわめて高機能化した存在形態であると考えられている。この高機能化に関与するものとして、微生物が産生する細胞外マトリックスが挙げられる。そこで本稿では、細胞外マトリックスについて概説し、いくつかの代表的なバイオフィルム形成細菌の産生する細胞外マトリックスについて述べる。

■バイオフィルム細胞外マトリックスとは

バイオフィルムが形成されるような環境では、最初に水中の付着基質となる固体には、菌ではなく微量の有機物・無機物が固体表面に吸着し、いわゆる conditioning film を形成する¹⁾。Conditioning film を形成する物質としては蛋白質、糖蛋白質、およびイオンなどが候補として挙げられている。これらの物質は固体表面の表面荷電などの物理化学的な性質に影響を与えるだけでなく、付着した細菌の栄養源ともなる。次に浮遊している細菌が、荷電などの物理的な力を利用して conditioning film に付着する。その中で不可逆的に付着した細菌がバイオフィルム形成細菌となる。そしてバイオフィルムを形成する細菌は、その細菌特有の細胞外マトリックスを産生する。この細胞外マトリックスを産生することで、バイオフィルムは各細菌特有な三次元構造体を形成するようになる。

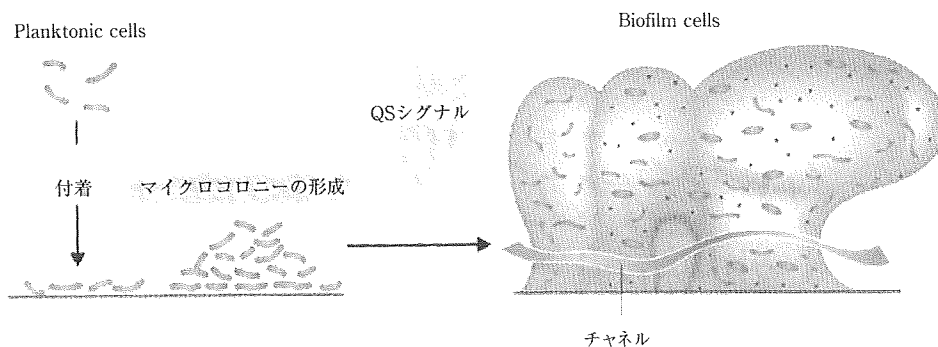


図1 成熟バイオフィルムの形成過程

Planktonic cells が表面に定着し、附着した細菌がマイクロコロニーを形成する。マイクロコロニー細菌は QS シグナルを産生して、菌の増殖が進み成熟バイオフィルムが形成される。形成されたバイオフィルムは栄養源や水分を取り込むためのチャンネルが作られる。成熟バイオフィルムでは、バイオフィルム部位の細胞外マトリックスやチャンネル部位の存在など細菌は、すべての場所で均一に存在しているわけではない

(文献 10)より改変引用)

■細胞外マトリックスの役割

細胞外マトリックスはバイオフィルムの立体構造を支える重要な役割を果たしている。細胞外マトリックスの1つであり、バイオフィルム形成初期に附着細菌より産生される細胞外多糖体 (extracellular polymeric substance : EPS) は、他の細菌の附着を容易にする²⁾。バイオフィルム中に存在する死菌や、死菌が溶解することで放出された DNA も同様な働きをしている³⁾。こうした細胞外マトリックスは、その附着性を利用して微量な栄養素を上層の水中より捕捉する役割も担っている。栄養素の蓄積により附着細菌は増殖を行い、それぞれの細菌に特有の三次元構造のバイオフィルムを形成するようになる^{3,4)}。

さらに附着基質上に EPS からなる細胞外マトリックスに閉じ込められた細菌のマイクロコロニーが点在し、これらマイクロコロニー間を密度の低いポリマーが埋めている。これを water channel といい、水の出入りを可能としていて、水分や栄養分の運搬および保持、そして自身の老廃物の排出のための通路として利用している。つまり成熟したバイオフィルムは、バイオフィルム中に細菌が均一に存在しているのではない (図1)。こうしたバイオフィルムの三次元的構造の形成は、

クオラムセンシングシステムによって調節されている⁵⁾。このような情報伝達物質も EPS を通じて細菌間でやり取りが行われていると考えられている。さらに細胞外マトリックスはバイオフィルム中の細菌のバリアーとして働きがあり、薬剤や宿主防御因子から回避するためにきわめて重要な役割をしている⁶⁾。他にも EPS 自身の病原性への関与、乾燥に対する抵抗性の増加、毒性物質やファージなどの溶菌物質からの菌体の保護や原生動物などの食作用からの保護などといったものを挙げることができる (表1)⁷⁻¹⁰⁾。

■細胞外マトリックスの実際

バイオフィルムにおける細胞外マトリックスとは、一体どのような物質のことをいうのか？ 多細胞生物、特にヒトなどの脊椎動物においては個々の細胞の外側に存在している物質、つまりコラーゲンやプロテオグリカンなどが細胞外マトリックスにあたる。すなわち細胞外マトリックスとは細胞外の空間を充填する物質のことであり、骨格的役割や細部接着における足場の役割、細胞増殖因子の保持および提供の場という役割を担っている。

細菌が形成するバイオフィルムでは、バイオフィルム形成細菌が産生し菌体外へ放出する EPS が主要な細胞外マトリックスとして作用している。

表1 現在までに明らかとなっている
バイオフィーム細胞外マトリックスの機能

1. 付着および細菌間の吸着への関与
2. 物質の輸送への関与
3. 宿主免疫に対する抵抗性の上昇
4. 薬剤に対する抵抗性の上昇
5. 病原性への関与
6. 乾燥に対する抵抗性の増加
7. 毒性物質からの細菌の保護
8. 原性動物の食作用からの保護

EPSは莢膜あるいは粘質層とから形成されている。他に細菌が産生し放出する蛋白質、細菌の死菌、そして死菌より放出されたDNAといった物質も、細胞外マトリックスを構成する物質である。これら細胞外マトリックスは、細菌が形成するバイオフィームの90%近いボリュームを占めているといわれている¹¹⁾。

Conditioning filmに付着した細菌は比較的早期にEPSを産生し、菌体外に分泌してバイオフィーム中の環境を作成し、最終的には生息密度の高い閉鎖的な、そして恒常性の高い生育空間を作り出す。例えば環境中バイオフィームは、内部に嫌気性細菌が、表面は好気性細菌が活動しているものも多数認められる。これはバイオフィーム内部には、密度の高さにより酸素が行き届かないことによるものである。さらにある細菌には、毒性のあるものも、他の細菌には栄養素となり、出された代謝産物がまた別種の細菌の栄養素となった。このように複数細菌種が構成するバイオフィームは、細胞外マトリックスが存在することで認めることができるものである。

■環境中におけるバイオフィーム

環境中におけるバイオフィーム形成の典型的な例としては、川や湖、排水溝などの水系や、尿路感染、カテーテルなどの医療器具、そして口腔内のデンタルプラークなどが挙げられる。これらは複数細菌からなるバイオフィームであり、細菌自身と菌体外マトリックスからなる。川底や排水管などの表面のヌメリは、バイオフィーム中細菌の

莢膜多糖体で、糖衣 (glycocalyx) と呼ばれるものが表面に露出しているためである。糖衣とはムコイドやEPSの重合体である。しかしながら、環境中におけるバイオフィームの細胞外マトリックスの解析は、その環境や条件の再現が難しい微生物群集が、あまりにも巧妙にバイオフィームを形成しているため全体の把握は決して易しいものではない。そのため、詳細な検討はなされていない。そこで、これらバイオフィーム形成の主要な細菌が形成する実験室内での単菌種のバイオフィームの細胞外マトリックスについて述べる。

■緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) バイオフィーム

近年、細菌バイオフィームは臨床領域の難治性感染症に関与する病態概念として注目され、病態の解明や治療方針の開発などの基礎的・臨床的研究が展開されてきている。その中でも緑膿菌は、バイオフィーム形成能が非常に高く、慢性気道感染症や尿路感染症にバイオフィームの関与が指摘されており、バイオフィーム研究の最も盛んな細菌の1つである。

本菌は鞭毛による個体表層への付着・脱離を繰り返す。その後、線毛による不可逆的な付着が起こり、バイオフィームを形成していく。後のバイオフィーム形成においては、鞭毛や線毛の機能は必要とせず、徐々にその発現量が低下することが明らかとなっている。本菌感染患者から分離されるほとんどの緑膿菌は、バイオフィーム形成時にムコイドと呼ばれる粘着性物質を産生する¹²⁾。ムコイドの主成分はアルジネートと呼ばれる高分子のアルギン酸-ウロン酸ポリマーであり、これがバイオフィームの細胞外マトリックスの主要な成分である。ムコイドを産生しない、もしくは産生量の少ない株では *pel* や *psl* といった遺伝子群によって産生される多糖体が主要な細胞外マトリックスとして機能している¹³⁾。

また、菌体外DNAや外膜ヴェシクル (outer membrane vesicle : OMV) もバイオフィームの

細胞外マトリックスとして機能している¹⁴⁾。これらの細胞外マトリックスは、バイオフィルムの構造維持やチャネル構成といった役割だけでなく、バイオフィルムの中を大きな分子が通過するのを障害することで、宿主防御機構からの回避や、抗菌薬からの逃避といった役割にも関与している。

■日和見感染症原因菌である表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) バイオフィルム

表皮ブドウ球菌は近年、日和見感染症原因菌として注目されてきている。本菌は皮膚に常在しているため、経皮的に付着した菌が、カテーテルなどにバイオフィルムを形成することで感染を起こすことが報告されている。またペースメーカーのリード線や人工心弁膜、人工関節に付着し、バイオフィルムを形成する。

本菌のバイオフィルム形成は、個体表層への付着の後、多重層の構造体を作成していく。バイオフィルムの細胞外マトリックスとしては、細菌間の結合に関与している多糖体が主要な因子であるが、菌体外 DNA も菌体外マトリックスとして機能していることが明らかにされてきている¹⁵⁾。本菌の自己融解酵素がクオラムセンシングにより制御されていて、バイオフィルムのような密度の高い状態では、こうした酵素が多く産生され、自身を融解し、菌体外に DNA を放出する。DNA は粘性の高い物質であり、菌体間の結合に機能している。DNA を分解する酵素をバイオフィルム形成初期の培地中に投与することで、本菌のバイオフィルム形成を阻害することができるという報告がされている。また宿主のフィブリンや血清成分をバイオフィルム中に沈着させ、細胞外マトリックスとして使用している¹⁶⁾。このようなバイオフィルムは薬物療法が無効であり、原因病巣の除去が必要となる。

■口腔内細菌バイオフィルム

口腔内の微生物持続感染症の新しい概念として
026 ● 414 — 臨床と微生物 Vol.36 No.5 2009.9.

バイオフィルム感染症が提唱された。口腔バイオフィルムの実態であるデンタルプラークは、口腔内細菌が歯面および口腔内粘膜表層に付着し、菌体外多糖の産生と菌体の増殖を伴い、組織表面をバイオフィルムが被覆したものである。口腔内には 500 以上の菌種が存在しており、これらが複雑に、しかしながら平衡性のとれた複合バイオフィルムを形成している。

その中でう蝕の原因菌である *Streptococcus mutans* は強いバイオフィルム形成能を有しており、口腔内バイオフィルム中において本菌の割合が高くなることで、う蝕原性バイオフィルムが形成される。本菌はスクロースを基質として、グルカンと呼ばれる粘着性物質を産生して菌体外に放出する¹⁷⁾。グルカンは水不溶性であり、これがバイオフィルムの菌体外マトリックスとなる。グルカンは唾液に溶解することなく、バイオフィルムの三次元構造体保持に機能している¹⁸⁾。糖が存在しない培地下でのバイオフィルム形成は、糖が存在する際と比較して厚みの少ない、強度の低いバイオフィルムとなる。糖存在下で本菌が形成するバイオフィルムの三次元構造はドーム型で、中に空間が存在し、これがチャネルとして機能している (図 2)。グルカンは他に糖の貯蔵場所としても機能していることが明らかとなっている。

■*Helicobacter pylori* バイオフィルム

Helicobacter pylori は胃炎を惹起するとともに胃十二指腸潰瘍の再発因子および胃癌のリスクファクターとして作用する。本菌はウレアーゼ、運動性、アドヘジン、空胞化毒素 (VacA)、cyto-toxin-associated gene (CagA) および CagPAI (pathogenicity island) など種々の病原因子を有する。また本菌感染における宿主側の応答としては、産生された各種サイトカインや活性酸素が胃粘膜障害に関与していることが明らかとはなっていないものの、最も重要な病原因子は特定されておらず、本菌感染による胃粘膜障害は多因子性のメカニズムにより引き起こされると考えられている。

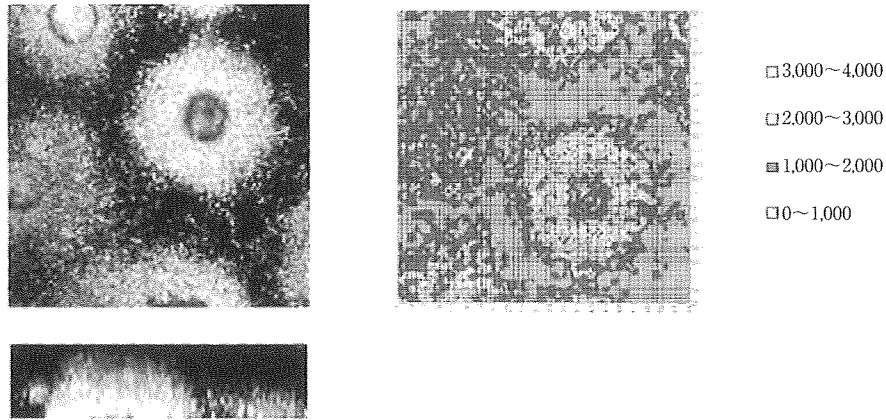


図2 *S. mutans* が形成するバイオフィルムの水平断面，垂直断面図，およびバイオフィルム菌密度の測定。
S. mutans の流動下で形成されたバイオフィルムの染色像。垂直断面図より，本バイオフィルムはドーム状であることがわかる。
 菌密度の測定から，バイオフィルム内部は疎，その後密となり外に向けて，また菌密度は疎となっていく（文献 17より引用）

本菌は胃粘膜にバイオフィルム構造を形成して定着していることが明らかとなっている¹⁹⁾。また *in vitro* における本菌のバイオフィルム研究もいくつか報告されてきている。本菌のいくつかの株においては，振盪下での液体培養で，気体-液体境界部の固体表層にバイオフィルムを形成する。形成したバイオフィルムは三次元構造体を呈し，電子顕微鏡観察像からバイオフィルム中に OMV が多数存在していることが明らかとなっている（図 3）。

OMV はグラム陰性細菌が形成する菌体外物質であり，その菌種特有のリポポリサッカライド (LPS) や蛋白を含んでいる。OMV を産生しないような培養条件下では，本菌のバイオフィルム形成は減少している。そこで OMV を本菌培養液より分離・精製し，バイオフィルムを形成しない条件下で OMV を加えると，バイオフィルムの形成は増加した。このことから，本菌のバイオフィルム形成に OMV が関与していることが明らかとなり，さらに透過型電子顕微鏡観察像より，OMV は菌体と菌体の接着部位に存在していることから，本菌のバイオフィルム形成において，OMV が細胞外マトリックスの役割をしていることが明らかとなっている。

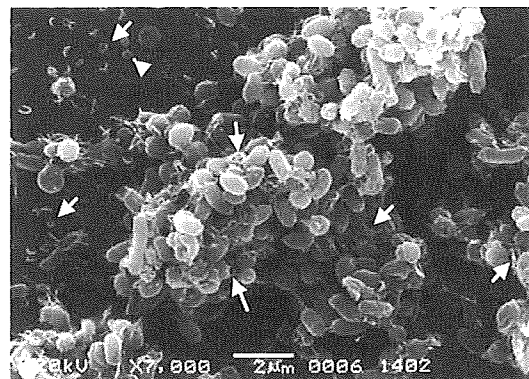


図3 *H. pylori* が形成するバイオフィルムの電子顕微鏡像

ガラス表面に形成した *H. pylori* バイオフィルムには，菌体間やそれ以外の部位にも多数の OMV (矢印) が認められる

おわりに

代表的なバイオフィルム形成細菌の細胞外マトリックスを概説した。今日の多彩な院内感染症は，細菌バイオフィルムに起因しているといっても過言ではない。また多くの慢性感染症を起こす細菌感染には，バイオフィルム形成が関与していることが示唆されてきている。したがって，抗バイオフィルム剤の開発は重要な研究課題であり，そのためには複数細菌が形成するバイオフィルムの検討が必要となっている。

環境中の複合バイオフィルムは，現在明らかと

なっている研究室内の試験管内バイオフィームとは異なり、貧栄養下、厳しい温度条件、バイオフィーム外の細菌の存在といった、研究室環境からは予測できない厳しい自然環境中で形成されるものである。したがって自然環境中の細菌バイオフィームを理解するためには、通常の微生物学の知見に加えて、さらなる特殊要因存在下でのバイオフィーム形成の検討も必要である。

これらの検討で得られた知見を考慮したうえで、自然環境下での複合バイオフィームに存在している細胞外マトリックスの性状や構成する物質を明らかにすることが望まれる。バイオフィームの形態を保持するのに有用とされている細胞外マトリックスを破壊できる薬剤などの開発は、バイオフィームの制御を可能とする。バイオフィームの制御を行う戦略の1つとして、バイオフィームの菌体外マトリックスを分散、あるいは剥離するような化学物質を開発する研究が、さまざまな分野において行われている。そのうちの1つとして、Ca⁺イオンやMg⁺イオンは、バイオフィーム細胞外マトリックスの互いの架け橋となる機能を有するが、これらイオンを取り除くことで、細胞外マトリックスの強度が低下し、バイオフィーム細菌の離脱を引き起こす可能性が示唆されている。実際にCa⁺の特異的キレート剤であるEGTAを作用させることで、バイオフィーム細菌の離脱が顕著に増加した例が報告されている²⁰⁾。

これら研究の成果が、医療の現場へ創薬や発症対策などに生かされる日がくると思われる。今後、学際的取り組みが必要とされる分野であろう。

文 献

- Murga R, Miller JM, Dnlan RM : Biofilm formation by gram-negative bacteria on central venous catheter connectors : effect of conditioning films in a laboratory model. *J Clin Microbiol* 39 : 2294-2297, 2001.
- Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG *et al.* : Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 41 : 435-464, 1987.
- Sutherland I : Biofilm exopolysaccharides : a strong and sticky framework. *Microbiology* 147 : 3-9, 2001.
- Wang B, Kuramitsu HK : A pleiotropic regulator, Frp, affects exopolysaccharide synthesis, biofilm formation, and competence development in *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 74 : 4538-4589, 2006.
- Watnick P, Kolter R : Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol* 182 : 2675-2679, 2000.
- Roberts IS : The biochemistry and genetics of capsular polysaccharide production in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 50 : 285-315, 1996.
- Ophir T, Gutnick DL : A role for exopolysaccharides in the protection of microorganisms from desiccation. *Appl Environ Microbiol* 60 : 740-745, 1994.
- Boyd A, Chakrabarty AM : *Pseudomonas aeruginosa* biofilms : role of the alginate exopolysaccharide. *J Ind Microbiol* 15 : 162-168, 1995.
- Roberson EB, Firestone M : Relationship between desiccation and exopolysaccharide production in a soil *Pseudomonas* sp. *Appl Environ Microbiol* 58 : 1284-1291, 1992.
- 奥田克爾 : 口腔内バイオフィーム. 医師薬出版, 東京, 2004.
- Flemming HC, Wingender J, Griegbe T *et al.* : Physicochemical properties of biofilms. *Biofilms : Recent advances in their study and control*, pp19-34, Evens LV ed., Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 2000.
- Ryder C, Byrd M, Wozniak DJ : Role of polysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Curr Opin Microbiol* 10 : 644-648, 2007.
- Friedman L, Kolter R : Genes involved in matrix formation in *Pseudomonas aeruginosa* PA14 biofilms. *Mol Microbiol* 51 : 675-690, 2004.
- Schooling SR, Beveridge TJ : Membrane vesicles : an overlooked component of the matrices of biofilms. *J Bacteriol* 188 : 5945-5597, 2006.
- Qin Z, Ou Y, Yang L *et al.* : Role of autolysin-mediated DNA release in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Microbiology* 153 : 2083-2092, 2007.
- Gotz F : *Staphylococcus* and biofilms. *Mol Microbiol* 43 : 1367-1378, 2002.
- Yamashita Y, Bowen WH, Kuramitsu HK : Molecular analysis of a *Streptococcus mutans* strain exhibiting polymorphism in the tandem *gtfB* and *gtfC* genes. *Infect Immun* 60 : 1618-1624, 1992.
- Motegi M, Takagi Y, Yonezawa H *et al.* : Assessment of genes associated with *Streptococcus mutans* biofilm morphology. *Appl Environ Microbiol* 72 : 6277-6287, 2006.
- Carron MA, Tran VR, Sugawa C *et al.* : Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa. *J Gastrointest Surg* 10 : 712-717, 2006.
- Turakhia MH, Cooksey KE, Characklis WG : Influence of a calcium-specific chelant on biofilm removal. *Appl Environ Microbiol* 46 : 1236-1238, 1983.

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業
クリーニング所における洗濯物の消毒方法に関する研究
平成 21 年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成 22 年 3月31日

発行者 大久保 憲

〒141-8648 東京都品川区東五反田 4-1-17

東京医療保健大学 TEL 03-5421-7655

発行所 幸 書 房

