

平成21年 5月22日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006 ～ 2008

課題番号：18790301

研究課題名（和文） 細菌進化を加速する環境シグナル統合機構の解明

研究課題名（英文） Signaling mechanisms inducing bacterial evolution

研究代表者

森川 一也 (MORIKAWA KAZUYA)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授

研究者番号：90361328

研究成果の概要：

黄色ブドウ球菌において、DNA 取り込み装置の発現条件は全く未知であった。本研究ではそれらの発現を直接制御するシグマ因子 SigH の活性を詳細に調べることで、「SigH は細胞集団のごく一部でのみ活性化される」という事実を見出した。さらにそのメカニズムとして、独立した2つ、すなわち、1) *sigH* 領域の重複による新規融合遺伝子の生成による活性化機構、および2) 特定の培養条件で誘導される偶発的活性化、を見出し、さらにそれらの頻度解析や実際の分子機構の幾つかを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,300,000	0	1,300,000
2007年度	1,100,000	0	1,100,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）

キーワード：遺伝子、環境応答、細菌、シグナル伝達、ブドウ球菌、進化

1. 研究開始当初の背景

黄色ブドウ球菌はヒト鼻腔や皮膚表層等に常在する細菌であるが、化膿性疾患、食中毒、毒素性ショック症候群、敗血症などの原因となる病原細菌でもある。本菌は毒素のデパートとも言われ、そのゲノムには水平伝達によって獲得した多様な毒素遺伝子を保持している。また、水平伝達により各種の薬剤耐性遺伝子を獲得しており、メチシリンに耐性化した黄色ブドウ球菌（MRSA）は院内感染の起因菌として世界中で問題となっている。最近では2002年にMRSAがバンコマイシン耐性遺伝子を獲得した例が報告された。このように、本菌は種を超えて遺伝子を獲得することによって適応/進化してきたと言える。

細菌の遺伝子水平伝達には「接合」、「ファージによる形質導入」、「細胞外DNAの能動的な取り込み（コンピテンス）による形質転換」の3つが挙げられる。これらは全て病原性や様々なストレス耐性因子の獲得、あるいは多様性の維持と直接関係する。

これまで実験的にはコンピテンス能を持たないとされてきた黄色ブドウ球菌やリステリアにも、コンピテンス能に関連する遺伝子群（例えば *comE*, *comG* オペロンなど）が保存されている。それらの発現にはプロモータ認識因子であるシグマ因子 SigH の活性が必要であることを明らかにしていたが、この SigH は通常の培養条件では全く発現しておらず、その活性化がど

のような局面で、どのようにして行われるかは全く分かっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、SigHを活性化するための未知の環境シグナル及び活性化機構を明らかにすることを目的として研究を進めた。

3. 研究の方法

SigHが認識する *comE* および *comG* プロモータの活性を指標として用いた。当初計画ではレポータとして緑色蛍光蛋白質遺伝子 *gfp* を利用する予定であったが、これに加えてさらに薬剤耐性遺伝子・βガラクトシダーゼ遺伝子を利用して目的に適したレポータ系を作成した。

GFPの発現解析には共焦点蛍光顕微鏡およびウエスタンブロット方を用いた。

4. 研究成果

(1) 主な成果

(B) SigH活性化細胞の単離

phase variation やプロモータ配列の逆位など、遺伝学的変化が遺伝子の活性化機構として知られる。SigHが遺伝学的な変化によって活性化される場合には、SigH活性化細胞が単離できるはずである。そこで図1に示すレポータプラスミドを作成し、この可能性を検討した。本レポータでは、SigHに認識される *comG* および *comE* プロモータの下流にテトラサイクリン耐性遺伝子およびβガラクトシダーゼ遺伝子をつないでおり、SigH活性化細胞はテトラサイクリン耐性・βガラクトシダーゼ陽性(X-gal存在下で青変)となる。

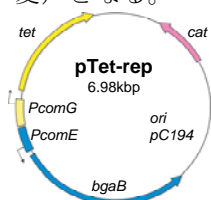


図1：レポータプラスミド
pTet-rep *tet*:テトラサイクリン耐性遺伝子、*bgaB*:βガラクトシダーゼ遺伝子、*cat*:クロラムフェニコール耐性遺伝子

本レポータを黄色ブドウ球菌に導入してもテトラサイクリンには感受性のままで、βガラクトシダーゼ活性も検出されなかった。このことは、通常の培養条件下でSigHが全く発現していないという以前の知見と一致する。

本レポータ株をテトラサイクリン存在下で選択すると、コロニーの形成が見られた。これらのコロニーの多くはβガラクトシダーゼ陽性であった。コロニーの形成は、複数の親株 (RN4220, N315, MRSA408, COL) を試したが、いずれの株でも見られた。その頻度は 10^{-5} ~ 10^{-9} 程度であった。分離されたSigH活性化株は、テトラサイクリン非存在下で経代培養しても、その活性は「比較的」安定に保持された (後述)。

SigH活性化を示す表現型がレポータプラスミド自体の予期せぬ変異によるものでは

ないことを確認した (図2)。具体的にはSigH活性化細胞からレポータプラスミドを取り除き、その細胞に別のレポータプラスミド (pRIT-PcomE-*bga*: *comE*プロモータ-βガラクトシダーゼレポータ) を導入し、活性が維持されていることを確認した。この際、ある割合でSigH活性を失った細胞が生じることに気づいた。そこで、SigH活性が失われる頻度を測定したところ、 10^{-2} 程度であった。

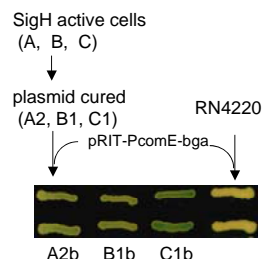


図2：SigH活性の確認
SigHが活性化していることをレポータプラスミドの入れ替えによって確認した。A, A2, A2b等は株名を示す。

(B) SigH活性化機構

構1：duplication 依存的メカニズム

項目4-(1)-(B)で分離したSigH活性化細胞では *sigH* 遺伝子が倍加していた (図3)。また、図3 *Pvu* II 切断の場合に、一本の濃いバンドとして検出されたことから、*sigH* 遺伝子の倍加はすぐ近傍で起こっていることが示唆された。興味深いことに、SigH活性を失った細胞 (A2-r, B1-r, C1r) では、この倍加も消失し、もとの親株と同じパターンに戻っていた。

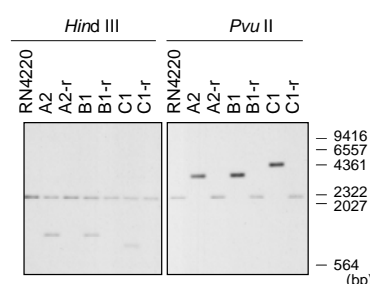


図3：*sigH* 遺伝子をプローブとしたサザンブロット解析

SigH活性化株のうちB1株およびC1株の *sigH* 周辺の塩基配列解析を行った。図4にその結果を示す。B1では *sigH* 遺伝子を含む領域が倍加しており、その領域はダイレクトリピート配列によって囲まれていた。本倍加によって、あらたな *sigH* キメラ遺伝子 (*nusG* とのキメラ) が生じていた。C1でも同様にダイレクトリピート配列に囲まれた *sigH* 領域が倍加していたが、その部位はB1とは異なっており、またキメラ遺伝子も *rplK* とのものであった。このように、*sigH* 遺伝子領域の倍加による新たなキメラ遺伝子の生成が *sigH* 活性化機構であることが示唆された。もしキメラ遺伝子の方が発現しているならば、その分子量は本来のSigHより大きいことが予想される。ウエスタンブロット解析の結果、予想通り本来のSigHよりも大きい位置にSigHシグナルが検出された。これによって、活性を示すのは無傷の *sigH* 遺伝子ではなく、新たに生じたキメラ遺伝子の方であることが確認された。

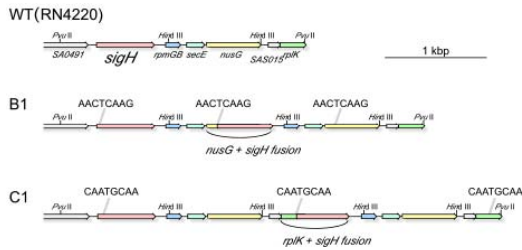


図4：各株の *sigH* 周辺領域遺伝子マップ

各遺伝子のコード領域を矢印で示し、遺伝子ごとに色分けしている。B1 および C1 において *sigH* 領域の倍加によって生じた新たなキメラ遺伝子を示す（それぞれ、*musG-sigH* fusion, および *rpLK-sigH* fusion）。倍加ユニットの両端に見られるダイレクトリピート配列とその位置をマップ上に記す。

(イ) SigH 活性化機構 2：環境応答メカニズム
 遺伝学的な変化に加えて、細胞の環境応答による SigH 活性化の可能性も検証する必要がある。レポーターとして、緑色蛍光蛋白質 (GFP) を利用し、ウエスタン解析によって SigH 活性がどのような条件で誘導されるかを調べた。通常の培養条件 (ブレイン・ハートインフュージョン培地、RPMI1640 培地、LB 培地など) では増殖相に拘わらず発現は見られなかった。熱ショック、低温ショック、浸透圧ショック、各種抗生物質による刺激などを試みたが、いずれの刺激によっても SigH は活性化されなかった。

その他様々な検討の結果、いくつかの完全合成培地において SigH の活性化が起こり得ることを見出した (図5)。完全合成培地 2 (CS2) では、培養開始後約 8 時間後に SigH の活性化が検出された。完全合成培地 1 (CS1) では好気条件では SigH は全く活性化されなかったが、これを嫌気条件で 16 時間以上培養すると有意な活性化が検出された。さらにグリシンやセリンなどのアミノ酸を培地に加えないことにより、その活性化の程度は上昇した。また、振とう培養よりも静置培養の方が、活性化の効率が高かった。ただし、その活性化の程度は実験ごとに変動し、実験によっては全く活性化が起こらないこともあった。

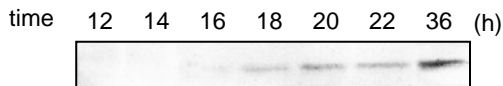
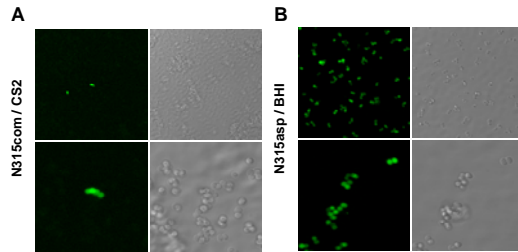


図5 CS1 (-Gly, -Ser) 嫌気培養での SigH 活性化による GFP レポーターの発現誘導。GFP はウエスタンブロット法により検出した。GFP の発現には約 1 8 時間以上の培養を要した。

共焦点顕微鏡を用いて GFP の発現を観察した (図6)。GFP のクロモフォア形成には酸素が必要であるので、CS2 で好氣的に培養した細胞を用いた。驚いたことに、GFP の発現は全ての細胞で一様に誘導されるのではなく、ごく一部の細胞でのみ確認された (図6A)。頻度は 10^2 程度であった。対照として、SigB によって認識される *asp23* プロモータ

を調べたが、こちらは全ての細胞で一様に GFP の発現が観察された (図6B)。また、プロモータを持たない *gfp* レポータを陰性コントロールとして用いたが、こちらでは GFP の発現は見られなかった。

図6 A：SigH 活性を示す細胞は一部に限られる。B：SigB 活性は全ての細胞で検出される。左：GFP シグナルの共焦点像、右：明視野像



ここで GFP の偶発的発現として観察された SigH 活性化が、先に述べた duplication 依存的なメカニズムによるものかどうかを調べるために、各培養条件での GFP の発現量と安定 SigH 活性化の相関を調べた。その結果、GFP の発現量と SigH 活性化細胞 (テトラサイクリン耐性・βガラクトシダーゼ陽性細胞) の出現頻度には相関がなかった。さらに、詳細は省くが、*sigH* の翻訳開始領域を破壊した株を用いて、異なる 2 つのメカニズムが存在することを立証した。

SigH の活性化には培養開始後 CS2 の場合には 8 時間、CS1 の場合には 16 時間以上要することから、細胞密度を感知するクオラムセンシングシステム (*agr* システム) が SigH の偶発的な活性化に関与する可能性が考えられた。そこで、*agr* 欠損株を作成して、同様のレポータープラスミドを導入し、GFP 発現細胞を共焦点顕微鏡により観察した。その結果、*agr* の欠損は GFP 発現の頻度を低下させることが分かった (図7)。しかしながら、GFP 発現は少数の細胞で依然として観察されたことから、*agr* システムは SigH 活性化に関与はするものの、必須なシステムではないことが示された。すなわち、クオラムセンシングとは別の未知の SigH 偶発的活性化メカニズムの存在が示された。

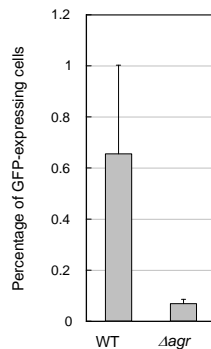


図7 *agr* クオラムセンシング系欠損の SigH 活性化頻度に対する効果。縦軸は CS2 培地で培養した際の SigH 活性化細胞の頻度 (%) を示す。

(2) 得られた成果の

国内外における位置づけとインパクト

黄色ブドウ球菌の SigH はグラム陽性球菌に広く保存されるシグマ因子であり、枯草菌では孢子形成の制御、肺炎球菌ではコンピテンス制御に関わる。黄色ブドウ球菌も

コンピテンス遺伝子のホモログを持ち、これが SigH によって転写されることを 2003 年に報告していたが、SigH が実際に発現して、コンピテンス遺伝子ホモログを発現させる条件が全く分かっていなかった。本研究でははじめて SigH が活性化する局面が存在することを示したが、その活性化は細胞集団のごく一部に限られるという予期せぬものであった。さらに、その活性化メカニズムとして、2つの異なる方式が存在することを初めて明らかにすることができた(図8)。

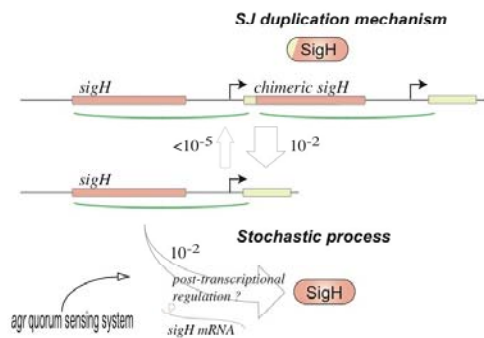


図8 2つのSigH活性化メカニズムのモデル 上段：duplication依存的なキメラ遺伝子は 10^{-5} 以下の頻度で生成し、これが発現することによってSigHの活性化が起こる。SigH活性化細胞は約 10^{-2} の頻度で倍加ユニットを失い、元のゲノム配列に戻るとともに、SigH活性が消失する。下段：環境に応答した偶発的な活性化では、agrクオラムセンシング系が関与するが、必須ではない。予備的な結果によれば、転写後制御がSigH偶発的な活性化に重要である可能性が示唆されている。

duplication 依存的活性化：短い繰り返し配列で挟まれた領域が倍加するという現象自体は、すでに大腸菌やサルモネラ菌の F プラスミド上での Lac 変異を用いた特別なアッセイ系で確認されていた。ここでは、このような倍加が復帰変異の頻度を上げるために貢献している可能性が考えられている。一方、ゲノム上のある遺伝子が重複することによって新たなキメラ遺伝子が生じ、それが活性を示すという本研究での発見は、新規なものである。さらに、倍加したものは、高い頻度でもとのゲノム配列に戻る。*sigH* 遺伝子自体の進化速度が例外的に高いという特徴を 2008 年に報告したが、duplication 依存的な活性化機構によれば、その高い進化速度を説明できるかもしれない。

環境に応答した偶発的な活性化：近年、遺伝子発現のノイズや制御ネットワークの揺らぎなど、偶発的な制御機構が注目されるようになってきた。細菌でも、枯草菌の孢子形成・コンピテンス誘導という2つの細胞運命の決定に偶発的な制御が関与することが示されている。枯草菌のコンピテンス遺伝子の発現は ComK という転写因子に支配されており、肺炎球菌や黄色ブドウ球菌などのシグマ因子 SigH による制御とは進化的

に異なる制御系である。それにもかかわらず、いずれの細菌においてもコンピテンス遺伝子および同ホモログの発現は細胞集団の一部に限られるという現象の発見は非常に興味深い。

(3) 今後の展望

本研究では初めて duplication 依存的キメラ遺伝子生成による遺伝子発現制御機構を見出したが、これが *sigH* 遺伝子だけに起こる現象であるのか、あるいはゲノム全体で常に起こっている現象であるのかは今後明らかにすべき課題である。Duplication 自体は高頻度で消失するために、細胞集団全体を対象としたこれまでの解析法では検出できないものであるが、今後は、本研究での方法論を応用してこれを明らかにしていきたい。例えば、最近見出された黄色ブドウ球菌シグマ因子 SigS も、その発現環境が分からない、通常サイレントなシグマ因子である。あるいは、尿路病原性ブドウ球菌(ゲノム解読株)ではシグマ因子遺伝子 *sigB* に mutation があり、そのままでは SigB 蛋白質が発現できない状態にある。これらのシグマ因子が、duplication 依存的メカニズムによって活性化するかどうかを調べるのが可能である。将来的には、多くが不明のままである細菌・微生物の高い環境順化戦略における本メカニズムの関与を検討する必要がある。

環境に応答した SigH の偶発的な活性化についても、予備的ながら示唆的な結果を得ている。すなわち、*sigH* 遺伝子をそのままの形で強制的に発現させても SigH 蛋白質は発現されず、本研究で同定した活性化環境においてのみ少数の細胞で SigH の活性化が観察される。このことは、SigH 活性化の偶発性の本体は転写制御ではなく、転写後制御の段階に依存することを強く示唆する。興味深いことに、*sigH* の翻訳開始領域は標準的な配列とは異なり、さらに近傍に逆向き繰り返し配列が存在する。現在のところ翻訳制御の偶発性を示唆する結果は得られていないが、このような領域に結合する因子から、偶発性の発振体に関する手がかりが得られるかもしれない。

いずれのメカニズムにせよ、SigH の活性化はなぜ偶発的に行われるのであろうか。枯草菌などでのコンピテンス制御では、細胞のごく一部だけ外来 DNA を取り込んで進化するチャンスを得ているように思われる。もし、全ての細胞が外来 DNA を取り込んで進化を進めていけば、逆に種としての存続に支障をきたすかもしれない。本研究の結果によれば、黄色ブドウ球菌でもコンピテンス遺伝子のホモログが偶発的に発現すると考えられる。ところが、本研究で同定した SigH 活性化環境や、SigH 強制発現株を用いて実験を繰り返したが、コンピテンス活性は未だ確認されない。本菌の「形質転換」能に関して 1970 年代にいくつかの報告があるが、これはファージのテイルを介した DNA の取り込みであることが知られてい

る。この「形質転換」にはコンピテンス遺伝子ホモログは必要でないことはすでに実験的に証明した。今後は、2つの可能性を考えなければならない。ひとつは、まだ何らかの因子がコンピテンス発動に必要である可能性、もうひとつは、本菌のコンピテンス遺伝子ホモログが DNA 取り込みとは別の機能を持つ可能性である。特に後者に関しては、これらが蛋白質分泌装置と相同性を示すことが指摘されており、なんらかの物質を分泌するために少数の細胞が本装置を発現しているという仮説の検証は SigH 活性化の偶発性の意義を理解する上で非常に重要となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Chieko Wada, Toshiko Ohta, and Kunio Takeyasu. Nucleoid Architecture and Dynamics in bacteria **Bacterial DNA Research Progress** in press. 2009 査読無し
2. Sayaka L. Takeshita, Toshie Hidaka, Toshiko Ohta, and Kazuya Morikawa. The analysis on different SigB concentration in *Staphylococcus aureus* ~High SigB accumulation enhances biofilm formation~ **Current Research Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology** Editor: Antonio Mendez-Vilas Publisher: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 611-614. 2009. 査読無し
3. Kazuya Morikawa, Ryosuke L. Ohniwa, Miyuki Kumano, Hideyuki Okamura, Shinji Saito, Toshiko Ohta. The *sigH* gene sequence can subspeciate staphylococci. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** 61, 373-380 2008. 査読有り <http://hdl.handle.net/2241/100343>
4. Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Sayaka L. Takeshita, Joongbaek Kim, Toshiko Ohta, Chieko Wada, and Kunio Takeyasu. Transcription-coupled Nucleoid Architecture in Bacteria. **Genes Cells** 12,1141-1152 2007. 査読有り
5. Yoshikazu Tanaka, Kazuya Morikawa, Yu Ohki, Min Yao, Kouhei Tsumoto, Nobuhisa Watanabe, Toshiko Ohta, and Isao Tanaka. Structural and Mutational analyses of Drp35 from *Staphylococcus aureus*: a possible mechanism for its lactonase activity. **J. Biol. Chem.** 282, 5770-5780, 2007. 査読有り
6. Kazuya Morikawa, Ryosuke L. Ohniwa, Joongbaek Kim, Sayaka L. Takeshita, Atsushi Maruyama, Yumiko Inose, Kunio Takeyasu, and Toshiko Ohta. Biochemical, Molecular Genetic, and Structural Analyses of the Staphylococcal Nucleoid. **Microscopy and Microanalysis** 13, 30-35. 2007. 査読有り
7. Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Joongbaek Kim, T. Kobori, K. Hizume, R. Matsumi, H. Atomi, T. Imanaka, Toshiko Ohta, Shige H. Yoshimura, and Kunio Takeyasu. Atomic Force Microscopy Dissects the Hierarchy of Genome Architectures in Eukaryote, Prokaryote and Chloroplast. **Microscopy and Microanalysis** 13, 3-12. 2007. 査読有り
8. Yumiko Inose, Sayaka L. Takeshita, Toshie Hidaka, Masato Higashide, Atsushi Mauyama, Hideo Hayashi, Kazuya Morikawa, and Toshiko Ohta. Genetic characterization of the natural SigB variants found in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. **J. Gen. Appl. Microbiol.** 52(5), 259-271, 2006. 査読有り
9. Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Joongbaek Kim, Toshiko Ohta, Akira Ishihama, Chieko Wada and Kunio Takeyasu. Dynamic state of DNA topology is essential for genome condensation in bacteria. **EMBO J** 25, 5591-5602. 2006. 査読有り
10. Kazuya Morikawa, Ryosuke L. Ohniwa, Joongbaek Kim, Atsushi Maruyama, Toshiko Ohta and Kunio Takeyasu. Bacterial Nucleoid Dynamics: Oxidative Stress Response in *Staphylococcus aureus*. **Genes Cells** 11, 409-423. 2006. 査読有り

[学会発表] (計 28 件) 以下抜粋

1. Meng-Ju Melody Tsai, Kazuya Morikawa, Ryosuke Ohniwa, Toshiko Ohta, Shinji Saito, Hideo Hayashi. Contribution of cardiolipin synthase to the salt resistance 13th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections, 2008 年 9 月 7 日 Cairns Convention Centre, Australia
2. Kunio Takeyasu, Akira Shiraiishi, Hirohide Takahashi, Kohji Hizume, Kazuya Morikawa, Ryosuke L. Ohniwa, and Chieko Wada Nucleoid architecture in bacteria revealed by atomic force microscopy Society of General Microbiology 163rd Meeting, 2008 年 9 月 11 日 Trinity College Dublin, Ireland
3. Sayaka L. Takeshita, Toshiko Ohta and Kazuya Morikawa Quantitative analysis of sigma factors in *Staphylococcus aureus*. 2nd International Conference on Environmental, Industrial and Applied Microbiology (BioMicroWorld-2007), 2007 年 11 月 28 日 Seville, Spain
4. Kazuya Morikawa, Sayaka L. Takeshita, Yumiko Inose, Tarek Msadek and Toshiko Ohta: A New Staphylococcal Sigma Factor,

- SigH, Regulates Competence Gene Homologues. 4th Conference on Functional Genomics of Gram-Positive Microorganisms. 2007年6月24日 Tirrenia, Pisa, Italy
5. Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Joongbaek Kim, Toshiko Ohta, Chieko Wada and Kunio Takeyasu. RNA-mediated Nucleoid Architecture in Bacteria. 第46回米国細胞生物学会大会、2006年12月9日 米国、サンディエゴ、
 6. 中田良樹、山口隆広、鈴木武博、森川一也、栗原和枝 「Direct Measurement of Interactions between SigB and RsbW Proteins」、第44回生物物理学会年会及び第5回東アジア生物物理学シンポジウム、2006年11月12日 那覇
 7. Sayaka L. Takeshita, Kazuya Morikawa, and Toshiko Ohta. Bacterial stress response ~sigma factors in *Staphylococcus aureus*~ The 8th AEARU joint workshop on Life Science, 2006年11月4-6日 つくば
 8. Yoshikazu Tanaka, Yu Ohki, Ayuko Suenaga, Kazuya Morikawa, Makoto Kuroda, Min Yao, Kouhei Tsumoto, Nobuhisa Watanabe, Izumi Kumagai, Toshiko Ohta, and Isao Tanaka Crystal structural analyses of virulence factors from *Staphylococcus aureus*. International Conference on Structural Genomics 2006 (ICSG2006) 2006年10月22日 北京
 9. Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Joongbaek Kim, Toshiko Ohta, Chieko Wada and Kunio Takeyasu. RNA-mediated Nucleoid Architecture in Bacteria. Molecular Genetics of Bacteria and Phages meeting 2006年8月22日 CSHL 米国
 10. Kunio Takeyasu, Ryosuke L. Ohniwa, Kazuya Morikawa, Joongbaek Kim, Toshiko Ohta, Akira Ishihama and Chieko Wada. Dynamic state of DNA topology is essential for genome condensation in bacteria. Molecular Genetics of Bacteria and Phages meeting 2006年8月22日 CSHL 米国
 11. Yoshikazu Tanaka, Kazuya Morikawa, Masaru Ohki, Min Yao, Nobuhisa Watanabe, Toshiko Ohta and Isao Tanaka. Structural and mutational analyses of Drp35, a 35kDa drug responsive protein from *Staphylococcus aureus*. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. 2006年6月18日 Kyoto Japan
 12. Yu Ohki, Miyuki Kumano, Hideyuki Okamura, Yumiko Inose, Kazuya Morikawa, Toshiko Ohta. Gene Diversity of Staphylococcal *SigH* ~application for species identification~ 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. 2006年6月18日 Kyoto Japan
 13. Sayaka L. Takeshita, Kazuya Morikawa, Yumiko Inose, Toshie Hidaka, Masato Higashide, Toshiko Ohta Genetic characterization of the natural SigB variants found in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. 2006年6月18日 Kyoto Japan
- 〔図書〕(計2件)
1. 「メディカルサイエンス微生物検査学」大学検査科学専攻微生物学教員懇談会編 近代出版 p241-p246 分担 2008年
 2. 「ヒトの生物学」永田恭介監訳 丸善書店 (翻訳分担) 15章: ヒトの感染症 p316-339 2007年
- 〔その他〕
ホームページ
<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infectionbiology/microbiology/index.htm>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
森川 一也 (MORIKAWA KAZUYA)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授
研究者番号: 90361328