

細菌のマルチコンポーネント型 RND 異物排出システム群の機能

抗菌薬耐性研究から病原因子産生制御機構研究へのプロローグ

後藤直正

細菌の染色体上にコードされた排出システムの研究は、化学療法史上かつてない広域交差耐性をもたらす機構として、临床上重要な病原性細菌を中心に行なわれてきたが、同時に、この排出システムの生理的機能は何かが問われつづけてきた。現在、それに対する答えが得られつつある。そのひとつが、細菌の生育環境に存在する細胞障害性異物からの自己防御であり、もうひとつは、細菌間のコミュニケーションに機能し病原因子産生の引き金となるオートインデュサー化合物の排出である。排出システムの研究によって、抗菌薬耐性と病原性という、本来は結びつかなかった機構のつながりがみえるようになってきた。

Key words 排出システム 抗菌薬耐性 病原因子 緑膿菌

はじめに

細菌のみならず、多くの生物種のゲノム配列が解明されるにつれ、トランスポーター(transporter; 輸送担体)の遺伝子がゲノム上で大きな割合を占めることが明らかにされてきた。細胞膜により自己と環境を隔てる生物にとって、変化する環境から種々の栄養物を摂取したり、逆に細胞内代謝産物を分泌したりするためには、複雑に機能分化したトランスポーターが必要なのであろう。トランスポーターは、細胞外から細胞内へ細胞膜をこえて輸送するものと、細胞内から細胞外へ輸送するものとに分けることができる。本稿で対象とする I 型分泌機構¹⁾は、細胞内から細胞外へ輸送するトランスポーターの一種である。さらに、I 型分泌機構は多剤排出ポンプ[→ 今月の Key Words (p.5)]として、細胞内代謝産物や細胞外から透過進入した細胞障害性分子、いわゆる異物の細胞外への輸送に機能している。I 型分泌機構が細菌内に透過した抗菌薬や消毒薬などを排出し、それらに対する抵抗性(耐性)を付与することから、これまでは抗菌薬や消毒薬耐性機構の面から多くの研究がなされてきた。そこで、抗菌薬排出に働くシステムを抗菌薬排出システ

ムとよんできたが、これらは抗菌薬に限るものではなく、消毒薬、抗菌性色素、有機溶媒、重金属の排出にも働くものがほとんどである。さらには、異物に対する耐性のみならず、細菌の病原性発揮にも重要な役割を果たしているものがあり、排出システムの生理的機能が明らかになりつつある。

細菌の排出システムは、駆動のためのエネルギー種、排出蛋白質の分子サイズ、アミノ酸 1 次配列におけるホモロジーや高次構造をもとに、ATP 加水分解によって駆動する ATP-binding cassette (ABC) スーパーファミリー、細胞質膜内外に形成されたプロトン勾配を駆動力とする small multidrug resistance (SMR) ファミリー、major facilitator superfamily (MFS)、および resistance-nodulation-cell division (RND) ファミリー、さらには細胞質膜の内外に形成されたナトリウムイオン勾配によって駆動する multidrug and toxic compound extrusion (MATE) ファミリーの 5 つのファミリーに分類されている(図 1)²⁾。これらのファミリーのそれぞれには、1 種類の排出蛋白質コンポーネントのみで機能するモノコンポーネント型と、排出蛋白質の機能を助けるコンポー

Naomasa Gotoh, 京都薬科大学 微生物学教室 E-mail: ngotoh@mb.kyoto-phu.ac.jp

Bacterial RND-type multicomponent efflux systems: The efflux systems involve to production of pathogenic factors as well as resistance to antimicrobial agents

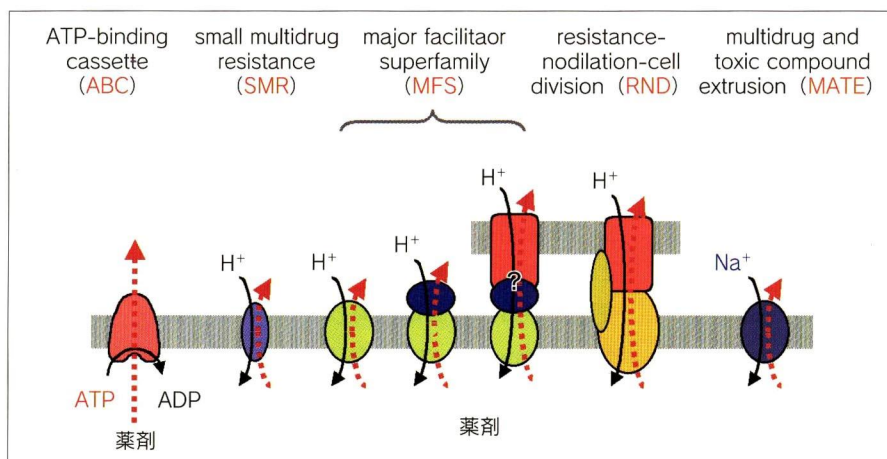


図 1 細菌の排出システム

細菌の排出システムは、排出のために必要なエネルギー源(ATP加水分解、プロトン勾配、ナトリウム勾配)と、排出蛋白質の分子サイズ、アミノ酸配列のホモロジーおよび高次構造などから、少なくとも5つのファミリーに分けることができる。また、これらは、1種類の排出蛋白質だけで機能するモノコンポーネント型と、排出蛋白質とそれと共同して働く複数のコンポーネントからなるマルチコンポーネント型とに分けられる。

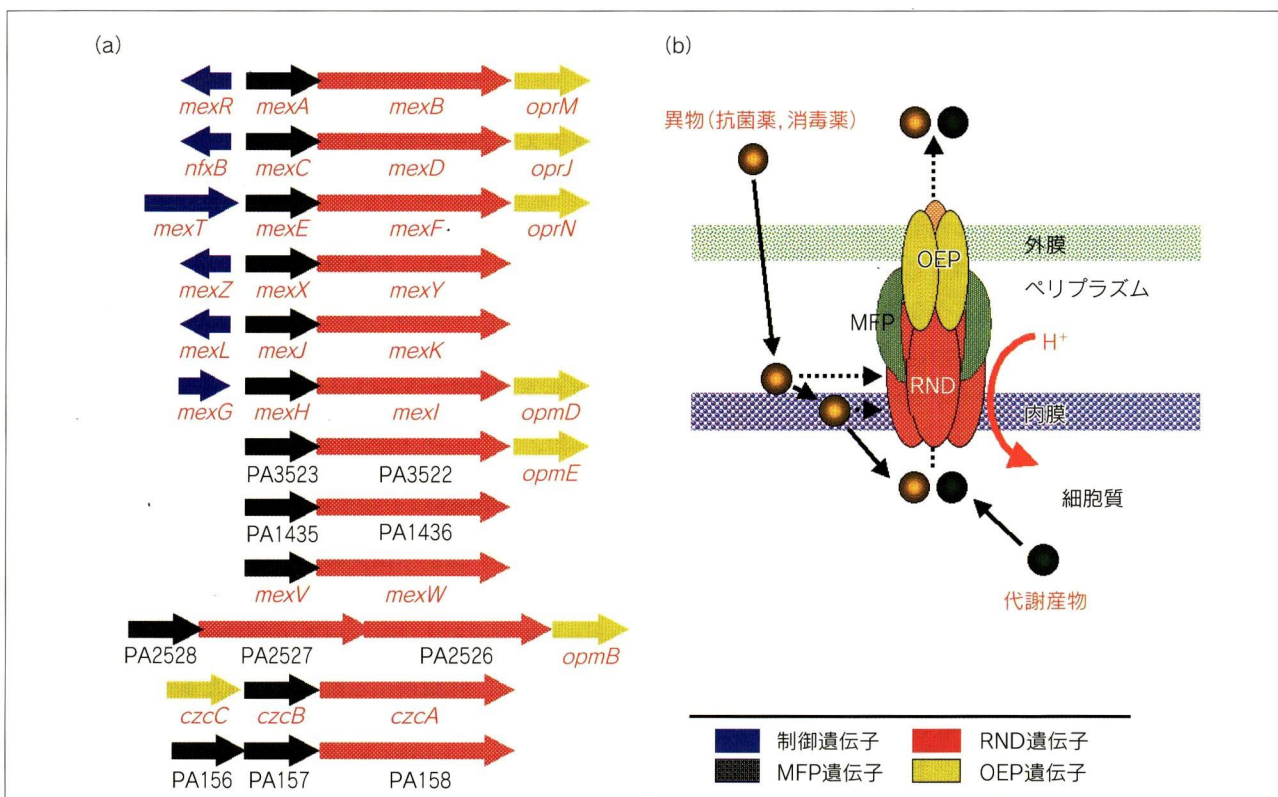


図 2 マルチコンポーネント型 RND 排出システム

緑膿菌染色体にコードされたマルチコンポーネント型 RND 排出システムのオペロン群(a)と、それらの遺伝子の発現により形成されるマルチコンポーネント型排出システム(b)。

メントとの共同作業によって機能するマルチコンポーネント型のものがある。

本稿では、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) での研究成果を中心に、大腸菌 (*Escherichia coli*), *Haemophilus influenzae*, 淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) などのグラム陰性

菌での研究成果も加えて、マルチコンポーネント型 RND 多剤排出システムの多様性、抗菌薬耐性への関与、さらには病原性について稿を進める。種々の細菌での排出システムと抗菌薬耐性については、他の総説^{3,4)}を参照されたい。

I. マルチコンポーネント型異物排出システムの多様性と遺伝子構造

グラム陰性菌で研究成果が蓄積されたマルチコンポーネント型排出システムは、RND ファミリー排出蛋白質 (RND efflux protein; RND) と外膜蛋白質 (outer membrane efflux protein; OEP), さらに、それらを結合する機能をもつペリプラズム蛋白質 (membrane fusion protein; MFP) から形成されている (図 2)。これらの排出システム遺伝子群はひとつの転写単位としてオペロンを形成しているが、OEP 遺伝子と排出システムの制御遺伝子の存在様式により特徴的な差がみられる。

1. OEP 遺伝子からみた排出システムオペロンの特徴

これらの排出システムは、基本的には MFP 遺伝子と RND 遺伝子がひとつの転写単位としてオペロン構造を形成している。さらに、特定の OEP 遺伝子が RND 遺伝子の下流にコードされている場合とそうでない場合とがある。緑膿菌の染色体上には、これらの 2 種のオペロンが混在している⁵⁾。前者のような排出システムオペロンは、緑膿菌以外では、*Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* や淋菌などで発見されている³⁾。

筆者らは、マルチコンポーネント型排出システムを構成する 3 種類のコンポーネントの機能解析のため、各コンポーネントを別の排出システムのコンポーネントと置き換えたキメラ排出システムを緑膿菌で発現させた^{6,7)}。その結果、OEP コンポーネントと RND コンポーネントを置き換えたキメラ体で排出活性が観察されたこと、RND コンポーネントの置き換えは基質認識を変化させるが、OEP コンポーネントの置き換えは基質認識には影響しないことを見だし、RND コンポーネントが基質認識に寄与すると結論した。しかし、緑膿菌染色体には排出システムオペロン上以外にも、OEP コンポーネントのホモログである OprM ファミリー外膜蛋白質が多種コードされている (<http://cmdr.ubcc.ca/bobh/>; <http://www.pseudomonas.com>)。この意義を調べるため、OEP 遺伝子をコードしない排出システム発現株 (MexJ-MexK) に、OprM ファミリー外膜蛋白質遺伝子をクローン化したプラスミドを導入し発現させたところ、MFP コンポーネントと RND コンポーネントのベ

アが、生育環境に存在する異物種によって協同する OprM ファミリー外膜蛋白質を選び、基質認識を変化させることを見出した (筆者ら: 投稿中)。これらのことは、緑膿菌は染色体にコードされた多くのマルチコンポーネント型排出システムの基質認識バリエーションに加えて、多種の OprM ファミリー外膜蛋白質の使い分けによってさらにバリエーションを多様化していることを示唆している。緑膿菌と同じように、*P. putida*, *B. cepacia* や *S. maltophilia* の染色体上にも、多種のマルチコンポーネント型排出システムと多種の外膜蛋白質がコードされている。これらの細菌が基質認識バリエーションの高い機構をもつことが、高い異物代謝能と、土壌、水系、動物、植物などの多種の環境への適応能を付与した一因であると想像させる。

一方、大腸菌⁸⁾や *H. influenzae* (<http://www.tigr.org>) の染色体にコードされたマルチコンポーネント型 RND 排出システムオペロンのすべてには OEP 遺伝子はコードされず、別の遺伝子にコードされる多機能な外膜蛋白質 TolC がこの OEP コンポーネントの役割を果たしている。また、これらの菌種には TolC の役割を代替するようなホモログが見いだされない。大腸菌や *H. influenzae* の場合、TolC の欠失は多くの排出システムの機能を消失させる⁹⁾ことから、これらの細菌がもつ OEP コンポーネントは TolC に限られるようである。

2. 発現制御遺伝子からみた排出システムオペロンの特徴

排出システムオペロンのクローン化と大腸菌内での性状解析の例は多いが、もともとの細菌での発現を調べた例は意外と少なく、そのほとんどが緑膿菌で行なわれたものである。緑膿菌での研究から考えると、その多くは実験室条件では発現が抑制されていることが多い。この発現を抑制する制御遺伝子が排出システムオペロンの上流に逆向きに存在する場合がある。臨床や実験室で分離される排出システムの発現亢進によって抗菌薬耐性を獲得した株のほとんどは、この制御遺伝子に変異が起こり、その結果、排出システムの発現抑制が解除されたことによるものである。たとえば、緑膿菌の *nalB-mexA-mexB-oprM* オペロンでは、実験室の培養では *nalB* 遺伝子産物による発現抑制によって *mexA-mexB-oprM* オペロンはわずかししか発現していないが、*nalB* 遺伝子に変異が起ると高発現する³⁾ (図 3)。事実、抗菌薬耐性菌の多くにその変異が見いだされている。緑膿菌では、*nfxB-*

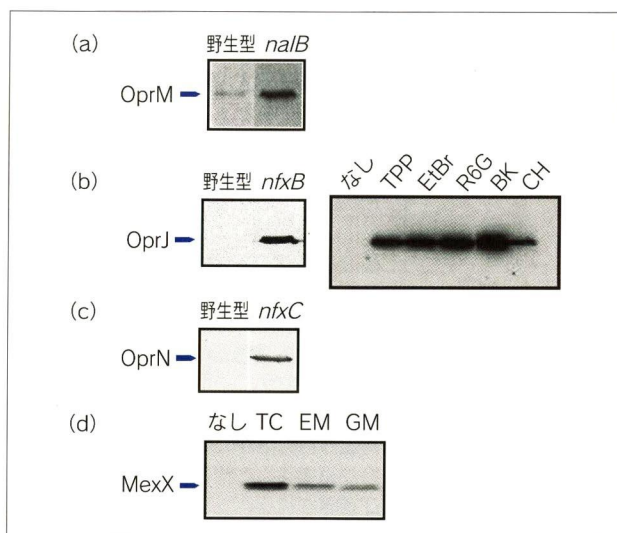


図3 緑膿菌の代表的な排出システムの発現

排出システムのコンポーネントに対する特異抗体によるウェスタンブロット法によって、排出システムの発現を検出した。(a)抗OprMモノクローナル抗体による検出。MexA-MexB-OprMシステムは野生株でもわずかに発現しているが、*nalB* 遺伝子変異によって高発現する。(b)抗OprJモノクローナル抗体による検出。MexC-MexD-OprJシステムの発現は野生株では検出限界以下であるが、*nfxB* 遺伝子変異によって高発現する。一方、生育培地内の細胞障害性異物(TPP: トリフェニルリン酸, EtBr: エチジウムブロミド, R6G: ローダミン6G, BK: 塩化ベンザルコニウム, CH: クロロヘキシジン)の存在によっても発現する。(c)抗OprNモノクローナル抗体による検出。MexE-MexF-OprNシステムの発現は野生株では検出限界以下であるが、*nfxC* 変異によって高発現する。(d)抗MexXポリクローナル抗体による検出。MexX-MexY-OprJシステムの発現は野生株では検出限界以下であるが、生育培地内の抗菌薬(TC: テトラサイクリン, EM: エリスロマイシン, GM: ゲンタマイシン)の存在によって発現する。

mexC-mexD-oprJ オペロン³⁾, *mexZ-mexX-mexY* オペロン³⁾, *mexL-mexJ-mexK* オペロン¹⁰⁾が、*nalB-mexA-mexB-oprM* オペロンと同じように発現を制御されていることが明らかにされてきたが、最近、*mexA-mexB-oprM* オペロンの高発現株を使った実験で、この発現は*nalB* 遺伝子のみならず、まったく別のオペロンPA3719-PA3720-PA3721(*nalC*)によっても制御されているという結果¹¹⁾が報告され、このオペロンは複雑な機構によって発現が制御されているようである。このように、制御遺伝子の変異によって排出システムの発現抑制が解除される例は、緑膿菌のみならず、ほかのグラム陰性菌でも報告されており、淋菌の*mtrC-mtrD-mtrE* オペロンでは、上流の制御遺伝子*mtrR*の変異に加えて、*mtrR* 遺伝子と*mtrC* 遺伝子の遺伝子間領域に存在するオペレーター領域の変異によっても発現抑制が起こることが示されてい

る¹²⁾。

一方、緑膿菌の*mexT-mexE-mexF-oprN* オペロンでは、*mexT* 遺伝子が排出システムの本体をコードする*mexE-mexF-oprN* オペロンの発現を促進する遺伝子として働いている。しかし、実験室株ではこのオペロンの発現は観察されないこと、また、抗菌薬の選択によってもこのオペロンの高発現株が出現しない場合があることが知られてきた。高発現株が出現しない原因としては、緑膿菌の種々の実験室株では*mexT* 遺伝子に8塩基の挿入と点変異が起こり、これらの変異によって*mexT* 遺伝子が破壊されていることがMasedaらによって明らかにされた¹³⁾。しかし、*mexT* 遺伝子以外にも制御遺伝子が存在することが予想されてきたが、現在でもその制御遺伝子は同定されていない。

もうひとつの発現制御のパターンは、排出システムオペロンの発現が、制御遺伝子の変異だけではなく、細菌の生育環境に存在する細胞障害性異物の存在や、増殖期に応じて発現する場合である。前者の例としては緑膿菌の*mexC-mexD-oprJ* オペロン¹⁴⁾や*mexX-mexY* オペロン¹⁵⁾(図3)が、後者の例としては緑膿菌の*mexG-mexH-mexI-opmD* オペロン¹⁶⁾がある。発現誘導のメカニズムは現在のところわからないが、後者ではのちに述べる細菌間コミュニケーション機構が関与していることが示唆されている。

以上のように、排出システムオペロンの発現については制御遺伝子の変異による例が多く研究されてきた。しかし、制御遺伝子の有無にかかわらず、多くの排出システムオペロンで、細胞増殖期とリンクして発現する場合と、生育環境下の異物に応じて一過的に発現する場合が観察される。

II. 排出システムの生理的意義

1. 抗菌薬および消毒薬耐性

排出システムの研究は、抗菌薬、消毒薬や抗菌性色素に対する細菌の耐性機構を解明する目的で始まった経緯から、病原性の有無とは別に、多くの細菌で研究され成果が蓄積されている。個々の排出システムがどのような耐性をもたらすかについては、ほかの総説¹⁷⁾を参照されたい。

排出システムが抗菌性化合物を能動的に排出し、その

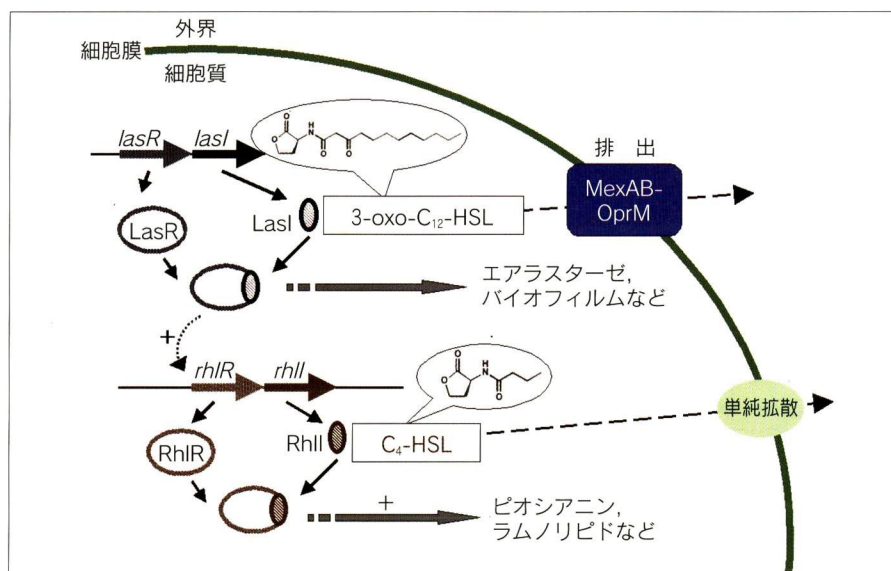


図4 緑膿菌の細胞間コミュニケーションの作動と病原因子の産生

lasI 遺伝子産物によって合成された3-オキソ-C₁₂-ホモセリンラクトン(3-oxo-C₁₂-HSL)は *lasR* 遺伝子産物と結合し、カスケード下流の *rhIR* 遺伝子と *rhII* 遺伝子の発現を活性化する。3-オキソ-C₁₂-ホモセリンラクトンの細胞内蓄積はエラスターゼ、バイオフィームなど、また、C₄-ホモセリンラクトン(C₄-HSL)の蓄積はピオシアニン、ラムノリピドなどの病原因子産生の引き金になる。3-オキソ-C₁₂-ホモセリンラクトンは MexA-MexB-OprM システムによって排出されてほかの細菌に取り込まれ、それが蓄積すると同じように病原因子産生が誘導される。

結果、抗菌性化合物の細胞内蓄積量が減少すること、作用標的への抗菌性化合物の到達量が減少することが耐性の原因である。さらに、排出システムによる抗菌性化合物耐性の特徴は基質域の広さにある。たとえば、緑膿菌によって排出される基質をみると、各種の抗菌薬、抗菌性色素、消毒薬にとどまらず、種々の有機溶媒や重金属までが排出される^{3,4)}。このような基質域の広さは排出システムを構成する蛋白質の構造に起因すると考えられる。その点については江田・中江の稿で論じられるのでここでは省略するが、排出される基質の分子内には疎水性官能基が存在することがひとつの共通点としてあげられる。また、これらの基質は細菌内で代謝されず、その蓄積と細胞障害が排出システム発現の引き金になっているのかもしれない。

2. 細菌間コミュニケーション機構と病原性への関与

抗菌薬耐性について多くの研究が蓄積されてきた排出システムではあるが、抗菌性化合物の排出が本来の生理的機能であるのかという疑問が長らく投げかけられてきた。それに答えるべく、排出システムの本来の機能を探る研究は多くの実験で試行錯誤されてきた。そしてこの答えは、緑膿菌のクオラムセンシング(quorum sensing) [→今月のKey Words (p.5)] や病原性との関連で明らかになってきた。クオラムセンシングはビブリオで発見された細菌間のシグナル伝達機構であるが、その主役は菌種特異的なアシルホモセリンラクトン誘導体であり、この化合物の細胞内への蓄積がクオラムセンシングの発動

をひき起こす。多種の細菌でこの機構の研究が行なわれているが、病原因子(エラスターゼ、ピオシアニン、ラムノリピド、ピオベルジン、遊走活性)の産生がこの機構と大きく関連していることが明らかになるにつれ、緑膿菌でもその研究はさかんになっている(図4)。

Pearson ら¹⁸⁾は、MexA-MexB-OprM システムが3-オキソ-C₁₂-ホモセリンラクトンの排出に働くことを見いだした。そのうち、MexA-MexB-OprM システム、MexC-MexD-OprJ システムや MexE-MexF-OprN システムの高発現は、クオラムセンシングに制御される病原因子の産生に影響し、マウスや線虫に対する緑膿菌の病原性を低下させることも報告されている。また、線虫、マウス、シロイヌナズナなどのモデル生物での緑膿菌の生存に必須の遺伝子の同定が行なわれたところ、排出システムを構成するコンポーネントの遺伝子がそれらのひとつとして同定されている¹⁹⁾。さらに、MexH-MexI-OpmD システムの欠失はバナジウムを含む抗菌化合物に対する耐性を消失させるだけではなく、クオラムセンシングに制御される病原因子の産生を減少させることが報告された¹⁶⁾。また、それらとは少し異なるが、マイクロアレイ実験によりクオラムセンシング依存的な遺伝子群を同定したところ、緑膿菌のいくつかの排出システムオペロンが見いだされた^{20,21)}。これらのことは、排出システムが細胞内で合成されたホモセリンラクトンの排出に働くことと、さらにはその発現もクオラムセンシングに制御されている可能性を示している。

一方、Hirakata ら²²⁾は、MexA-MexB-OprM システム

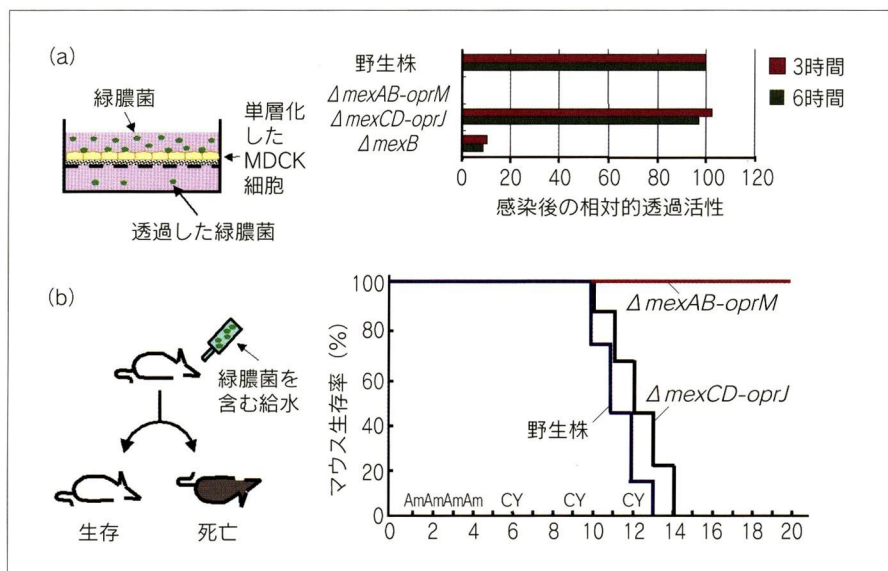


図5 緑膿菌のMDCK細胞単層の透過(a)と白血球減少マウスの致死効果(b)
(a)フィルター上に形成させたMDCK細胞単層を透過した緑膿菌の野生株細胞数は、*mexA-mexB-oprM* オペロンの欠失($\Delta mexA-mexB-oprM$)や*mexB* 遺伝子の欠失($\Delta mexB$)によって消失するが、別の排出システムをコードする*mexC-mexD-oprJ* オペロンの欠失($\Delta mexC-mexD-oprJ$)にはほとんど影響されない。(b)アンピシリン(Am)とシクロホスファミド(CY)の頻回投与によって白血球が減少したマウスに緑膿菌を混入させた飲料水を給水したところ、野生株でみられた13日目の全数致死効果が、*mexA-mexB-oprM* オペロンの欠失によって消失した。一方、*mexC-mexD-oprJ* オペロンの欠失は致死効果に影響を与えない。
[文献22より許可を得て転載]

の病原性への関与を調べた。フィルター上に形成させたMDCK細胞単層に対する緑膿菌の透過性を調べたところ、MexA-MexB-OprMシステムの欠失はMDCK細胞上皮への付着性を変化させることなく、侵入性を消失させることが見いだされた(図5a)。これは、緑膿菌感染症の病因のひとつである内因感染の消失を疑わせるものであり、この点を確認するべく、白血球減少マウスを作製し緑膿菌浮遊液を飲料水として飲ませたところ、この欠失によってマウス致死効果が明らかに減少すること(図5b)、また、緑膿菌実験室株の培養上清を加えることによって、MexA-MexB-OprMシステムの欠失株で消失したMDCK細胞の単層透過性や白血球減少マウス致死効果が回復することを見いだした。しかし、MexA-MexB-OprM欠失株でのMDCK細胞単層透過性や白血球減少マウス致死効果の消失は3-オキソ-C₁₂-ホモセリンラクトンの添加によってはわずかにしか回復しないことから、この消失の原因はそれ以外の病原性発現に寄与する化合物の排出に関与しているものと考えられ、現在、その化合物の同定が行なわれている。

おわりに

抗菌薬や消毒薬に対する耐性機構研究のひとつとして、耐性の克服をめざし多くの研究が蓄積されてきた。しかしその一方で、抗菌薬や消毒薬といった、開発されて100年にも満たない化合物に対抗するために細菌に排出システムがあるとは考えられない。では、本来の生理的機能とは何かという疑問が長らく投げかけられてきた。研究の開始当初はそれに答えるべき研究方針を見いだすことはできなかったが、研究のなかで排出システムの驚くべき基質域の広さが明らかになるにつれて、排出システムの性状と機能の研究は拡大した。こうして、排出システムの本来の生理的機能のひとつが、細菌間のコミュニケーションに働くオートインデューサー

化合物などの排出を介して細菌の病原性に関与することであると理解されるようになった。では、抗菌薬や消毒薬耐性は排出システムの副産物的機能なのだろうか？このシステムがそれらを排出するために進化の原初から用意されていたとは思えないが、抗菌薬も消毒薬も、いかなれば細菌にとって障害性異物であり、細胞内への侵入を阻止すべきものである。自然界には多種の障害性異物の存在が考えられ、それらに対して自己を防衛する機構は生物にとって必須であると考えられる。これは、さきにも述べたように、抗菌薬や細胞障害性異物の存在が排出システムの発現を誘導することからも支持されよう。

さらに、非病原性細菌である *Lactococcus lactis* のABC排出蛋白質LmrAをコードする遺伝子をヒト線維芽細胞で発現させたところ、ヒトのP糖蛋白質(MDR1)と同じように抗癌薬に対する多剤耐性化が起り、また逆に、MDR1は大腸菌でもヒト細胞と同じ機能を発揮したと報告されている²³⁾。この事実は、同じ機能のABC排出蛋白質が生物界に広く保存されていることを示唆するものである。また、ヒト細胞リソソームでのコレステロール蓄積と細胞内コレステロールのホメオスタシスに

機能する NPC1 蛋白質と緑膿菌の MexD 排出蛋白質が、1 次構造および 2 次構造において類似していることが示された²⁴⁾。これは、生物界に共通の排出蛋白質のホモログが広く保存され多種の機能を発揮していることや、排出蛋白質のプロトタイプが進化の出発点で存在したことを示し、さらには、細菌の排出システムの機能のひとつは、生育環境下に存在する細胞障害性異物の細胞内への進入阻止に働く自己防衛機構であるという考えと合致する。

本稿では、細菌のマルチコンポーネント型 RND 排出システムを例にして、排出システムの多様性とその機能について解説してきた。本稿で述べたように、抗菌薬耐性機構と病原性という、かつてはリンクするとは想像することもできなかったような領域が排出システムによって仲介されていることがわかった。排出システムが生物界に広く保存されていることから考えても、この研究は細菌の生理学的解明に重要なキーテーマである。

本稿で引用した筆者らの研究は、京都薬科大学微生物学教室のボスドク、大学院生、および卒論生の各氏の努力と、学外の研究施設(クイーンズ大学、ジュネーブ大学、東海大学医学部、長崎大学医学部、岡山大学薬学部、大阪大学産業科学研究所、三共(株)生物研究所)の多くの諸氏との共同研究によって推進されたものである。とくに、長崎大学医学部附属病院 検査医学教室の平潟洋一博士には、耐性機構研究に凝り固まっていた筆者の目を細菌病原性へと開いていただいたことを感謝します。

文 献

- 1) Koster, M., Bitter, W., Tommassen, J. : *Int. J. Med. Microbiol.*, **290**, 325-331 (2000)
- 2) Borges-Walmsley, M. L., Walmsley, A. R. : *Trends Microbiol.*, **9**, 71-79 (2001)
- 3) Poole, K. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2233-2341 (2000)
- 4) Poole, K. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2595-2599 (2000)
- 5) Stover, C. K. : *Nature*, **406**, 959-964 (2000)
- 6) Gotoh, N. *et al.* : *FEMS Microbiol. Lett.*, **165**, 21-27 (1998)
- 7) Murata, T. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **299**, 247-251 (2002)
- 8) Nishino, K., Yamaguchi, A. : *J. Bacteriol.*, **183**, 5803-5812 (2001)
- 9) Nishino, K. *et al.* : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 3030-3033 (2003)
- 10) Chuanchuen R., Narasaki C. T., Schweizer H. P. : *J. Bacteriol.*, **184**, 5036-5044 (2002)
- 11) Cao, L., Srikmar, R., Poole, K. : *Mol. Microbiol.*, **53**, 1423-1436 (2004)
- 12) Rouquette, C., Harmon, J. B., Sgafer, W. M. : *Mol. Microbiol.*, **33**, 651-658 (1999)
- 13) Maseda, H. *et al.* : *FEMS Microbiol. Lett.*, **192**, 107-112 (2000)
- 14) Morita, Y. *et al.* : *FEMS Microbiol. Lett.*, **202**, 139-143 (2002)
- 15) Masuda, N. *et al.* : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2242-2246 (2000)
- 16) Aendekerk, S. *et al.* : *Microbiology*, **148**, 2371-2381 (2002)
- 17) Pesci, E. C., Iglewski, B. H. : *Trends Microbiol.*, **5**, 132-134 (1997)
- 18) Pearson, J. P. *et al.* : *J. Bacteriol.*, **181**, 1203-1210 (1999)
- 19) Tan, M.-W. *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 2408-2413 (1999)
- 20) Schuster, M. *et al.* : *J. Bacteriol.*, **185**, 2006-2079 (2003)
- 21) Wagner, V. E. *et al.* : *J. Bacteriol.*, **185**, 2080-2095 (2003)
- 22) Hirakata, Y. *et al.* : *J. Exp. Med.*, **196**, 109-118 (2002)
- 23) van Veen, H. W. *et al.* : *Nature*, **391**, 291-295 (1998)
- 24) Davies, J. P. *et al.* : *Science*, **290**, 2295-2298 (2000)

後藤直正

略歴：1978 年 京都薬科大学大学院薬学研究科修士課程 修了、京都薬科大学 助手、講師、助教授を経て、2004 年より京都薬科大学微生物学教室 教授。この間、信州大学医学部 研究生、東海大学総合医学研究所 研究員、Cystic Fibrosis Foundation, Visiting Scientist。研究テーマ：細菌の排出システムと細胞間コミュニケーション機構、グラム陰性菌のゲノム配列解析と機能ゲノミクス。