

jh240003

大規模比較ゲノム解析による病原細菌の進化と病態発症機構の解明

山口雅也（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）

概要

肺炎球菌と化膿レンサ球菌は、致命的な感染症を引き起こす一方で健常人からも分離される。本研究では、細菌のゲノムワイド関連解析と分子生物学的な解析を行うことで、病態形成機構の一端を解明した。化膿レンサ球菌について得られた成果を論文にて報告した。また肺炎球菌については、マウス感染モデルを用いて、加齢による免疫応答の変化ならびに肺微生物叢の影響、ならびに一菌体ごとのゲノム変異を検討した。その結果、加齢により肺炎球菌感染時の好中球の表現型が変わるとともに殺菌能が低下し、病態の重症化が引き起こされることが示唆された。さらに口腔微生物叢について解析を行い、メタゲノム解析のパイプラインを構築するとともに薬剤耐性遺伝子の分布などを明らかにした。

これらの解析は強力な計算資源を必要とするものであり、公募型共同研究として採択されることで可能となった計画である。また、本計画で構築した解析パイプラインは他の研究にも応用可能なものである。

1. 共同研究に関する情報

(1) 共同利用・共同研究を実施している拠点名
大阪大学 D3 センター

大野誠之 大阪大学 大学院歯学研究科 微生物学講座・助教

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

(2) 課題分野

大規模計算科学課題分野

東孝太郎 大阪大学 歯学部附属病院 咀嚼補綴科・助教

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

(3) 参加研究者一覧と役割分担

山口雅也 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター・プロジェクトリーダー
研究総括・ゲノム解析の実施

小林桃子 大阪大学 大学院歯学研究科 微生物学講座・大学院生

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

川端重忠 大阪大学 大学院歯学研究科 微生物学講座・教授

情報解析結果に基づく細菌学的解析（計算機利用なし）

2. 研究の目的と意義

近年、薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている (O'Neill J. *AMR Review*, 2016)。肺

肺炎球菌は耐性化が強く懸念されている菌の一つであり、世界の下気道感染症による死亡の約半数（120 万人弱）の原因である（GBD 2016 L. R. I. Collaborators. *Lancet Infect. Dis.* 2018）。また、肺炎球菌と同じレンサ球菌に属する、化膿レンサ球菌による劇症型感染症も大きな問題となっている。肺炎球菌と化膿レンサ球菌は、致死的な感染症を引き起こす一方で、健康人からも分離されることも報告されている。しかし、そのような無症候的に定着している菌株と重篤な疾患を引き起こす菌株の間に、どのような違いがあるのかという点は明らかになっていない。

本計画は、2022 年度の萌芽型共同研究（EX22701）、2023 年度の公募型共同研究（jh230035）からの継続課題である。これまでの研究で、肺炎球菌と化膿レンサ球菌について、細菌ゲノム情報とメタデータとしての臨床症状を用いたゲノムワイド関連解析（GWAS）を実施し、病態と相関する細菌側因子を検出した。さらに一部の分子について、分子生物学的解析にて病原性に寄与することを示した。

今年度は、これまでに得られたデータを検証するとともに、次の二点の解明を試みる。一点目は、肺炎重症化を引き起こす宿主要因の解明である。マウス感染モデルを用いて、加齢による免疫応答の変化ならびに肺微生物叢の影響、ならびに一菌体ごとのゲノム変異を検討する。

二点目は、口腔常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明を行う。肺炎球菌は外部遺伝子を取り込みやすい性質を持ち、特に類縁の口腔レンサ球菌を外部遺伝子リザーバーとして用いて、選択圧に応じて薬剤耐性遺伝子や莢膜抗原を変化させることが報告されている。すなわち、口腔微生物叢に薬剤耐性遺伝子や病原因子が含まれている場合、肺炎球菌が感染後にそれらの遺伝資源を利用する可能性がある。実際のヒトの口腔細菌

叢の構造と耐性遺伝子の分布などを明らかにすることで、これまで認識されていなかった、健康なヒトの口腔が持っている、肺炎球菌の耐性化リスクを検討する。

3. 当拠点の公募型共同研究として実施した意義

本研究課題は、バイオインフォマティクス研究者と、細菌学研究者、臨床家が共同して実施する多分野融合の研究計画である。

ヒトでは主に抽出された約 100 万塩基対の SNP を用いて、GWAS が行われている。一方で、細菌ゲノムは比較的小さいため、レンサ球菌の全ゲノムである約 200 万塩基対について、遺伝子単位、SNP 単位、k-mer 単位による病態との相関を計算できる。結果として、同規模のヒトでの一般的な解析よりも、多くの計算資源が必要となる場合が多い。数千株以上のレベルでの解析を行うには、十分なストレージ容量と解析資源が必要である。また、今年度より実施するメタゲノム解析においては、一検体に複数種の細菌のゲノムが混じり合った状態の配列データから、種ごとのゲノムの構築を行うため、強力な計算資源を必要とする。すなわち、個人用 PC では非現実的な計算資源が必要となっている。

本研究で実施する同一菌株の一菌体ごとの遺伝的多様性については世界でも報告がない。同一菌株の細菌集団は完全なクローンの集合体であるという現在の認識を変化させるものであるとともに、病原体の変異機構を解明する基盤となりうる。また、日本において病態と相関する因子を探索する大規模な GWAS の論文報告は、申請時点で未だなされていない。

本計画は確立されたプログラムを用いて解析を行う計画であるが、解析対象としている事象ならびに検体は全て新規であり、感染症の重症化や薬剤耐性化の新たな機構を明らかにしうるものである。

4. 前年度までに得られた研究成果の概要

(A) 侵襲性化膿レンサ球菌感染症についてのゲノムワイド関連解析

化膿レンサ球菌は健康なヒトの咽頭や皮膚に存在する常在菌である。咽頭炎や膿痂疹などの非侵襲性感染症の原因菌である一方で、壊死性筋膜炎やレンサ球菌性毒素性ショック症候群などの致死的な侵襲性感染症を引き起こし、“人喰いバクテリア”とも呼ばれている。化膿レンサ球菌による侵襲性感染症の致死率は約 40%と高いことが知られている。しかし発症機序には不明な点が多く、効果的な予防手段が確立されていないのが現状である。

化膿レンサ球菌の分類には、病原因子である M タンパクをコードする遺伝子の配列に基づく *emm* 分類が採用されており、現在 240 種類以上が特定されている。なかでも近年、欧米や日本において、侵襲性感染症患者から *emm89* 型化膿レンサ球菌が分離される頻度が高まっている。*emm89* 型は遺伝学的にさらに 3 つの *clade* に分類されており、近年では先進国の侵襲性疾患患者より分離される *emm89* 型化膿レンサ球菌の大部分が *clade 3* となっている。*Clade 3* は莢膜ヒアルロン酸合成遺伝子群 *hasABC* の欠失と、*nga-ifs-slo* オペロンのプロモーター領域に生じた変異による病原因子 NADase およびストレプトリジン O の発現増加を特徴とする。しかし、日本において侵襲性感染症由来株に加え、非侵襲性感染症由来株でも *clade 3* に分類される菌株の割合が支配的であり、侵襲性感染症特異的な変異ではないことが示唆された。

本研究では、侵襲性感染症の発症機構の解明を目的として、*emm 89* 型化膿レンサ球菌の全ゲノム情報から病態に相関する細菌因子の探索を行なった。

化膿レンサ球菌について、日本で近年侵襲性もしくは非侵襲性感染症から分離された *emm89* 型臨床分離株 311 株を収集し、全ゲノ

ム情報の解読を行ったほか、すでに公開されている世界の臨床分離株 355 株の全ゲノム情報を追加して 666 株に対する全ゲノム解析を行った。

プログラム *Roary* を用いたパンゲノム解析により 99%以上の株が保有するコア遺伝子を特定したのち、プログラム *snp-sites* により一塩基多型 (SNP) を抽出した。パンゲノム解析の結果、*emm89* 型株 666 株において 4743 種類の遺伝子が検出され、そのうち 1327 遺伝子がコア遺伝子であった。コア遺伝子の SNP をもとに分子系統樹を算出したところ、666 株は 4 つのクラスターに分類された。さらに、*multilocus sequence typing (MLST)* による遺伝子型を調べたところ、666 株のうち 522 株が *ST101* であった。日本由来株では、*ST101* について *ST646* が検出されたが、*ST646* は日本由来株に特異的な遺伝子型であった。

次に、全ゲノムから 31 塩基対の長さの配列である *k-mer* を抽出した。得られた SNP および *k-mer* から、病態と関連する因子を *Pyseer* ならびに *DBNGWAS* を用いたゲノムワイド関連解析により探索した。47060 の SNP が検出され、そのうち 1075 の SNP が侵襲性と有意に相関することが示された。また、169 の遺伝子について、侵襲性との相関が示唆された。*k-mer* による解析では 5 つの *complex* と侵襲性との相関が示され、そのうちの一つは SNP による解析でも検出された *fhuB* 遺伝子の変異であった。検出された変異について、*AlphaFold2* を用いて変異がタンパク質の機能や構造に影響を与えうるかの検討を行った。タンパク質の機能に影響を与える可能性が高い変異のうち、鉄イオントランスポーターをコードする *fhuB* 遺伝子に存在する SNP は非侵襲性感染症とより関連し、日本で分離された株にのみ存在した。

そこで、日本における侵襲性由来株に、非侵襲性由来株に存在する点変異を、温度感受性ベクターを用いて導入した。野生株と変異

導入株について、THY 培地中とヒト血液中での増殖能を比較したところ、THY 培地中での増殖率に有意な差は見られなかったが、変異によりヒト血中における菌の増殖率は低下した。

本研究では、世界的に拡大している侵襲性感染症を引き起こす *emm89* 型化膿レンサ球菌に焦点を当てた。細菌 GWAS のワークフローを構築し、重症感染症や侵襲性感染症に関連する細菌遺伝因子を探索した。日本および世界の cohorts について GWAS を実施し、侵襲性化膿レンサ球菌感染症の関連を調べた。化膿レンサ球菌については、これまでにいくつかの GWAS が実施されている。Davies らは、幅広い *emm* 遺伝子型を持つ化膿レンサ球菌の 1,944 株のゲノムから k-mer を抽出し、侵襲性との関連を評価し、Kachroo らは、侵襲性または非侵襲性感染症から分離された 442 株の *emm28* 株を用いて k-mer に関する GWAS を行った。しかし、*emm89* 株を用いて、SNP、遺伝子、k-mer を複合的に解析した研究はない。我々が行った解析では、コア遺伝子の SNP だけでなく、アクセサリ遺伝子や遺伝子間領域にまたがる挿入を含む、膨大な数の原因変異が発見された。

さらに、*fhuB* 変異がヒト血液中の細菌の生存に寄与することを実験的に検証した。この研究は、侵襲性感染症の病態を解明するためのゲノム統計的アプローチの可能性を示すものである。本研究で同定された侵襲性関連因子のさらなる解析は、侵襲性感染症に対する新たな治療法や予防戦略を確立するための基盤となりうる。

これらの成果は **eLife 誌 Vol. 14. RP101938. 2025.にて報告した。**

さらに、日本における *emm89* 型 *S. pyogenes* を中心に抗菌薬耐性について調査した。

本研究では、日本国内の侵襲性および非侵襲性感染症患者から分離された *S. pyogenes*

368 株 (*emm89* 株 311 株およびその他の *emm* 型 57 株) を解析対象とした。ペニシリン G、アジスロマイシン、クリンダマイシンを含む 7 種類の抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、AMR 関連遺伝子の全ゲノム解析を行った。

その結果、47 株の耐性菌を同定し、そのうち 91.49% (43/47) がアジスロマイシンおよび/またはクリンダマイシンに耐性を示した。また、非侵襲性の臨床像と抗菌薬耐性との間に強い相関が認められた。全ゲノム解析の結果、*emm89* 株において AMR 関連遺伝子 *ermT*、*folP*、*lmrP* の広範な分布が確認された。さらに、テトラサイクリン耐性菌では *tetO*、*emm4* 株のクロラムフェニコール耐性菌では *soxS* および *mel* が検出された。

S. pyogenes におけるアジスロマイシンおよびクリンダマイシン耐性菌の高頻度な分布は、日本の公衆衛生上の重大な懸念事項であり、新規抗菌薬の開発が急務である。

これらの成果は **JAC Antimicrob Resist. 誌 Vol. 7. dlaf017. 2025.にて報告した。**

(B) 侵襲性肺炎球菌感染症についてのゲノムワイド関連解析

肺炎球菌は口腔レンサ球菌の *mitis* 群に分類されるグラム陽性細菌で、世界 195 カ国の下気道感染症による死亡のうち、半数以上が肺炎球菌によると推計されている。さらに、肺炎球菌は肺炎や中耳炎などに加え、致死的な侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす。侵襲性感染症は複数の因子により複数の機序で発症することが示唆されている。本研究では遺伝統計学的解析により、病態と関連する肺炎球菌の因子の探索を行った。

肺炎球菌について、我々が以前解読した配列と併せて、1978 年から 2018 年までに世界 20 カ国で分離された、臨床情報を備えた 12,599 株のゲノム配列を収集した。12,599 株

のうち、侵襲性由来株は 6,616 株、非侵襲性由来株は 5,983 株であった。プログラム Roary を用いたパンゲノム解析により集団中に存在する遺伝子の分布を解析した結果、全体で 42,473 遺伝子が検出された。なかでも 99% 以上の株が保有するコア遺伝子は 687 遺伝子存在することが明らかとなった。続いて、プログラム snp-sites によりコア遺伝子から 274,786 箇所の SNP を抽出した。病態と関連する SNP と遺伝子は、それぞれプログラム Pyseer により探索した。SNP に関する解析の結果、14,788 箇所の変異が病態と有意に関連した。SNP のタンパク質機能への影響を解明するために、AlphaFold2 を利用した。AlphaFold2 の結果から、フェニルアラニン tRNA リガーゼ β サブユニットをコードする *pheT* 遺伝子座の 4 つの SNP は、柔軟なリンカー領域の 3 つのアミノ酸を変化させ、おそらく PheTS 複合体の構造安定性、ひいてはその機能に影響を及ぼすと予測された。検出された SNP の一部は *tarI* や *murA1_2* など細胞壁合成に関与する複数の遺伝子座に存在した。

また遺伝子の分布と病態の関連について検討を行ったところ、42,473 遺伝子のうち、3,102 遺伝子が有意に病態と関連することが示された。侵襲性関連遺伝子の 60% は hypothetical protein をコードする遺伝子としてアノテーションされたが、その他の遺伝子はガラクトシダーゼ、薬剤排出ポンプ、付着因子などをコードすることが示唆された。

SignalP を用いて細胞外に局在する分子をコードする遺伝子をスクリーニングし、遺伝子欠失株を作製してマウス敗血症モデルにおける病原性を比較した。その結果、肺炎球菌 TIGR4 野生株と比較して、菌体表層分子をコードする *group_3907* 遺伝子の欠失株を感染させたマウスの生存率が有意に高いことが示された。

侵襲性肺炎球菌感染症の発症に関連する

遺伝因子の分布パターンが複数存在することから、特定の遺伝因子の集積した集団ごとに異なる発症機序が存在する可能性が示された。また、遺伝統計学的解析より病態との相関関係が示された *group_3907* が、マウス敗血症モデルにて病原性に寄与することが示唆された。

5. 今年度の研究成果の詳細

1. 肺炎重症化を引き起こす宿主要因の解明

A. 肺炎球菌感染後の肺微生物叢構造の評価

若齢マウスに加えて、ヒトでは 60 歳前後に相当する約 18 ヶ月齢の高週齢マウスを用いて、肺炎球菌経鼻感染後のマウス肺の病理組織像を比較するとともに、16S rRNA と ITS 遺伝子により、Qiime2 を用いた細菌叢構造ならびに真菌叢構造の解析を行った。その結果、肺炎球菌が属する *Streptococcus* 属に対し、*Lactobacillus* 属が相対頻度について負の相関を示した。また、加齢による常在微生物叢構造に大きな差は認められなかった。

B. 細菌シングルセルゲノム解析による生体内における競合と水平伝播の解明

若齢群（約 2 ヶ月齢）、高齢群（約 18 ヶ月齢）のマウスに対し、肺炎球菌 TIGR4 株を経鼻感染させた。感染後 24 時間および 48 時間に、若齢および高齢のマウス各 3 匹の肺胞洗浄液中の細菌を対象に、シングルセルゲノムシーケンスを実施した。さらに、液体培地で培養した細菌についても同様の解析を行った。得られたシーケンスデータは、STAR を用いて TIGR4 のゲノム配列にマッピングし、snp-sites を用いて変異を抽出した。また、各条件間での変異座位の差異については、R を用いたカイ二乗検定により統計解析を行った。

各条件につき 384 細胞の細菌をシーケン

スし、全長の 70%以上を 5×以上のカバレッジで取得できたゲノムを選別した結果、最終的に 199~361 菌体が解析対象として得られた。感染後 24 時間の培地培養および若齢マウス由来の細菌の総変異率は、それぞれ 0.00024 および 0.00023 であり、他の条件 (0.00025 ~ 0.00028) と比較して有意に低かった。また、各条件間でのゲノム全体における変異の分布を比較した結果、P 値が最も低い上位 30 の変異のうち 28 が、他の条件よりも培養条件下で有意に多く認められた。この結果は、肺胞洗浄液由来の細菌では、感染過程において特定の部位での変異獲得が抑制される可能性を示唆している。

本研究では、マウス感染モデルにおける細菌シングルセルゲノムシーケンス解析のための情報解析ワークフローを確立するとともに、生存環境に応じた自然発生的な変異プロファイルの違いを明らかにした。

C. 感染によって誘導される免疫細胞の集団構造の特徴と役割の解析

若齢群 (約 2 ヶ月齢)、中年群 (約 12 ヶ月齢)、高齢群 (約 18 ヶ月齢)、後期高齢群 (約 24 ヶ月齢) のマウスに対して、肺炎球菌 TIGR4 株を用いた経鼻感染を行った。その結果、中年群マウスは若齢群と同等の生存率を示したが、高齢群と後期高齢群は有意に生存率が低下し、マウスの加齢が肺炎球菌感染症のリスクファクターとなることが示された。次に若齢群と高齢群のマウスについて、感染 24 時間後の鼻腔洗浄液、肺胞洗浄液および血液中の菌数を比較したところ、高齢群の肺胞洗浄液中の菌数が有意に高いことが示された。肺胞洗浄液の細菌シングルセル解析を行ったところ、検出された肺炎球菌は遺伝的に均一な集団ではなく、菌体により異なる変異が

生じていた。また、感染後の肺組織について病理組織学的評価を行ったところ、高齢群における好中球エラスターゼ陽性細胞の割合が有意に高いことが示された。さらに高齢群の肺胞洗浄液では、慢性的に IL-1 α や IL-22 などが高発現している一方で、若齢群では感染時に MMP-8 が高発現することが示された。腹腔好中球を分離して殺菌試験を行ったところ、高齢由来群と混和した肺炎球菌の生存率が有意に高いことが示された。

以上の結果から、加齢により肺炎球菌感染時の好中球の表現型が変わるとともに殺菌能が低下し、病態の重症化が引き起こされる可能性が示された。

2. 口腔常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明

薬剤耐性菌の感染拡大は世界的な問題となっている。本研究では、日本と交流が深く、かつ抗菌薬の消費量が多い国の一つであるタイに着目した。タイの口腔常在細菌叢の細菌は、交流の深さから日本に入ってくる可能性が高いものであり、タイにおける薬剤耐性遺伝子の分布状況の把握は日本の薬剤耐性菌のコントロールに必要な情報であると言える。健常な小児の常在口腔細菌叢について、細菌叢構造と薬剤耐性遺伝子の分布をショットガンメタゲノム解析により明らかにすることとした。

タイの全身状態が健常な 3~4 歳の小児 95 人から唾液および歯面プラークを採取し、ショートリードシーケンサーによるショットガンメタゲノム解析を行った。得られたリード配列情報からメタゲノムアセンブリツールを用いて contig を作成し、binning によって Metagenome assembled genome (MAG) を構築した。ゲノム品質評価ツール checkM2 によって、MAG の完全性が 50%以上、かつコンタミネーション率が 5%以下のものを

中から高品質と定義した。その結果、唾液とプラークから、中程度以上の品質である MAG がそれぞれ 862 個および 1,188 個得られた。各 MAG について微生物ゲノムデータベース GTDB-tk を用いて種の決定を行ったところ、唾液とプラークでは共通して Actinomycetota 門、Bacteroidota 門の存在率が高く、全体の 45%を占めていた。次に、薬剤耐性遺伝子データベースを用いて耐性遺伝子の分布検索したところ、すべての小児の口腔から何らかの薬剤耐性遺伝子が検出された。特に、 β -ラクタマーゼをコードする *cfxA* とアミノグリコシドホスホターゼをコードする *aph(3')-IIIa* は約 9 割の検体から検出された。

本研究から、タイの健常な小児の唾液およびプラークには多様な薬剤耐性遺伝子が広く分布していることが示唆された。

また、複数のメタゲノム解析手法にて唾液中の細菌種を同定するとともに、遺伝子の分布を調べることとした。

同一個人から採取した唾液検体を、微生物を不活性化させる OMNIgene 保存液または培養可能なグリセロールストックにて保存した。保存した二種類の検体について、16S rRNA 解析、メタゲノムショットガン解析、細菌シングルセル解析を行った。16S rRNA 解析の結果、両検体で微生物叢構造は類似し、レンサ球菌属が優勢であった。また、メタゲノムショットガン解析では、検体中の DNA の約 80%が非細菌由来であったのに対し、シングルセル解析では、ゲノムあたりの平均汚染率が 10.4%であった。また、シングルセル解析により、不活化サンプルでは 48 ウェル中 43 ウェル、培養可能サンプルでは 48 ウェル中 45 ウェルのゲノム配列が得られた。薬剤耐性遺伝子に関して、88 ゲノム中 4 ゲノムが β -ラクタマーゼをコードする *cfxA* を、4 ゲノムがエリスロマイシン

耐性遺伝子を保有していた。テトラサイクリン耐性遺伝子は 9 ゲノムで検出された。メタゲノムショットガン解析においては、*cfxA*、*ermF*、*ermX* の完全な配列が得られたが、*tetQ* など他の耐性遺伝子は断片として検出された。さらに、既知の病原因子を検索したところ、肺炎球菌由来の病原因子がもつとも多く、13 遺伝子が検出された。さらに、Average nucleotide identity 分析より、5 ゲノムについて新種である可能性が示された。

本研究により、口腔細菌叢における種や遺伝子の分布について、シングルセル解析を併用することで高解像度の結果が得られることが示唆された。

これらの成果は **Biochem. Biophys. Rep.** 誌 Vol. 38. 101717. 2024.にて報告した。

6. 進捗状況の自己評価と今後の展望

前年度までの研究で、肺炎球菌と化膿レンサ球菌について、細菌ゲノム情報とメタデータとしての臨床症状を用いた GWAS を実施し、病態と相関する細菌側因子を検出した。また、一部の分子について、分子生物学的解析にて病原性に寄与することを示した。さらに化膿レンサ球菌については論文として報告を行った。

今年度は、マウス感染モデルの肺細菌叢において *Streptococcus* 属に対し、*Lactobacillus* 属が相対頻度について負の相関を示すことを明らかにした。また、マウス感染モデルにおける細菌シングルセルゲノムシーケンス解析のための情報解析ワークフローを確立した。加えてシングルセル RNA-seq 解析より、加齢により肺炎球菌感染時の好中球の表現型が変わるとともに殺菌能が低下し、病態の重症化が引き起こされる可能性が示された。これらの結果を踏まえ、当初の計画に対して概ね順調に計画を進展できたと考える。

来年度の継続課題では、次の二点の解明を

試みる。一点目は、レンサ球菌感染症の重症化を引き起こす要因の解明である。今年度にひきつづき、GWASに加えて、マウス感染モデルを用いて、免疫応答の変化や微生物叢の影響、ならびに一菌体ごとのゲノム変異などを検討する。

二点目は、常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明を継続して行う。肺炎球菌は外部遺伝子を取り込みやすい性質を持ち、特に類縁の常在細菌を外部遺伝子リザーバーとして用いて、選択圧に応じて薬剤耐性遺伝子を得ることが報告されている。すなわち、常在細菌叢に薬剤耐性遺伝子が含まれている場合、肺炎球菌がそれらの遺伝資源を利用し耐性化する可能性がある。現在解析中の口腔細菌叢に加えて、腸内細菌叢の解析を行う。

※7. 研究業績はウェブ入力です