

---

# 腸管の粘膜表層に常在する細菌群のゲノム解析

---

(課題番号：18310132)

平成 18 年度～平成 19 年度科学研究費補助金  
(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

平成 20 年 5 月

研究代表者 林 哲也  
宮崎大学フロンティア科学実験総合センター 教授

## はしがき

ヒトや動物の体内や体表には様々な細菌が棲息し、常在細菌叢を形成している。その数は、ヒトの体を作る細胞の10倍から100倍にのぼると推定され、その多くは腸管内に棲息する。特に大腸には最も多くの細菌が常在し、その数は1グラムの糞便中に $10^{11}$ 個もの細菌細胞が含まれ、その種類は500~1000種と推定されている。これらの細菌集団と宿主の間には深い共生関係が成立していることは明らかであり、両者はひとつのシステム（超有機体 *superorganism*）を形成していると考えられている。例えば、腸内の常在細菌叢の場合、腸内細菌叢は種々の有害物質を分解して解毒作用を行うことから“第二の肝臓”とも呼ばれる。また、宿主が分解できない難分解性の食事成分を分解して宿主が利用可能な低分子に変換したり、宿主が合成できない葉酸などを合成して宿主を供給する。さらに、腸管上皮や粘膜免疫系を刺激してその発達を促す機能を有すると考えられており、外界から侵入してくる病原体に対しても、生物学的なバリアーを形成（感染防御機構の1つ）している。反対に、その異常や攪乱は種々の疾患の発生と関連すると考えられており、その代表は潰瘍性大腸炎やクローン病などの慢性炎症性腸疾患と腸内細菌叢の関連である。しかし、極めて多数の菌種が細菌叢を構成し、しかも種々の条件によって変動すること、難培養性細菌が相当数を占めることなどの理由から、腸内常在細菌叢の研究は進んでおらず、実態のごく一部が明らかになっているのみである。このような腸内細菌叢の実態を明らかにし、宿主を含めた超有機体としての機能を解明することは、医学・生物学における今後の大きな研究テーマである。

この課題に取り組むためには、まず、どのような遺伝子をもった菌種が、どのような比率で存在するかを明らかにする必要がある。さらに、それらが加齢や栄養条件などの変化に伴って、どのように変動するかを明らかにする必要がある。その解析に有効な手段として考えられるのは、糞便中に含まれる細菌群のメタゲノム解析である。しかし、腸管といっても、上部消化管と下部消化管では細菌叢の構成も大きく異なり、さらに管腔の内部と粘膜表層とではさらに大きな菌叢の違いが存在すると推測される。したがって、このような空間的な分布を糞便のメタゲノム解析から明らかにすることは難しい。特にヒトの場合には、健常人の腸管から特定部位のサンプルを採取してくることは、倫理的な問題から現実的にはほとんど不可能である。そのため、腸内細菌叢の空間的な分布やその時間的変動を解析するためには、まず動物モデルを使って解析し、そのデータからヒトの腸内細菌叢の動きを推定していくことが現実的なアプローチであると考えられた。そこで、本研究を立案するにあたって、種々の実験動物の中でも、最も頻繁に腸管細菌叢の解析に使用され、しかも様々な疾患モデルの作成が進んでいるマウスを材料とし、粘膜表層に存在する細菌叢をターゲットとすることとし、その構成と発育に伴う

変動をゲノム科学の手法を用いて解析することとした。実際的には、予算額の問題等があり、粘膜表層の細菌群全体のゲノム解析を行うことは不可能であったため、離乳期の回腸部位にターゲットを絞り、この時期の回腸粘膜表層で優勢菌種となっていることが明らかとなった難培養性細菌、Segmented filamentous bacterium (SFB) のゲノム解読を中心に研究を進めた。また、SFBの解析と平行して、溶菌法の確立や実際に糞便中の細菌群を使ったメタゲノム解析の実施など、将来の腸内常在細菌叢の解析に向けた基盤的技術・手法の確立を試みた。

我々の研究課題の最終目標は、腸内常在細菌叢の構成と機能の解明、細菌叢構成細菌における腸内常在性のゲノム基盤の解明、さらには細菌層の変動と疾患との関連の解明である。残念ながら、SFBの解析には難培養性という性質が大きな障害となって、本研究課題実施期間中には、SFBの全ゲノム解読には至らなかったが、無菌マウスを用いた難培養性細菌の分離という画期的な手法を確立できた。ゲノム解読自体も最終的なフィニッシングの段階に到達しており、近く全ゲノム配列を取得できる見通しである。したがって、その全ゲノム情報を解析することによって、SFBと宿主との共生関係のゲノム基盤や難培養性のゲノム基盤を明らかにすることできると期待できる。

本研究の遂行と本報告書の作成にあたっては、宮崎大学医学部およびフロンティア科学実験総合センターの藤井伸子氏、吉田朱美氏、竹下由美子氏、金丸範子氏、井口純博士、Asadulghani博士に多大なご協力をいただきました。また、SFBのゲノム解析、溶菌法の確立、ヒト糞便中の細菌群を使ったメタゲノム解析等の実施に関しては、服部正平博士、大島健志朗氏（東京大学新領域）、伊藤武彦氏（三菱総合研究所）、高見英人博士（海洋研究開発機構）、伊藤喜久治博士（東京大学）、森田英利博士（麻布大学）の協力を受け、共同研究として遂行した。全ての研究協力者、共同研究者の皆様に深く感謝の意を表します。

## 研究組織

- 研究代表者 : 林 哲也 (宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター 教授)  
研究分担者 : 中山恵介 (宮崎大学 医学部 助教)  
研究分担者 : 小椋義俊 (宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター 助教)  
研究分担者 : 大岡唯祐 (宮崎大学 医学部 助教)  
研究分担者 : 桑原知己 (徳島大学 ヘルスバイオサイエンス研究部 准教授)  
研究分担者 : 黒川 顕 (奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 准教授)

## 交付決定額 (配分額)

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
平成 19 年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
総 計	15,600,000	4,680,000	20,280,000

## 研究成果の概要

### 本研究の目的

ヒトや動物の体内や体表には様々な細菌が棲息し、常在細菌叢を形成している。特に、腸管内には多数の細菌が棲息しており、その数は500から1000種と推定されている。これらの細菌集団と宿主との間には深い共生関係が成立しており、両者はひとつのシステム（超有機体）を形成する。具体的には、種々の有害物質を分解して解毒作用を行うことから、“第二の肝臓”と呼ばれるほか、宿主に対して葉酸などの栄養素を供給したり、腸管上皮や粘膜免疫系を刺激してその発達を促す機能を有する。さらに外界から侵入した病原体と競合して生物学的なバリアーを形成し、感染防御機構としても極めて重要な働きをしている。反対に、潰瘍性大腸炎やクローン病などの慢性疾患の発症に関与する場合もあると考えられている。しかし、極めて多数の菌種が細菌叢を構成すること、しかも、その構成は食事や年齢など種々の条件によって変動すること、さらに難培養性細菌が20~30%を占めることなどの理由から、腸内常在細菌叢の研究は進んでおらず、実態のごく一部が明らかになっているのみである。このような腸内細菌叢の構成と変動の実態を明らかにし、宿主を含めた超有機体としての機能を解明すること、さらに腸内細菌叢の攪乱と種々の疾患との関係を明らかにすることは、医学・生物学における今後の大きな研究テーマとなっている。最終的には腸内細菌叢のモニターリングとコントロールによってヒトの健康増進に寄与することが期待される。

この研究テーマに取り組むためには、まず、どのような遺伝子をもった菌種が、どのような比率で存在するかを明らかにする必要がある。さらに、それらが加齢や栄養条件などの変化に伴って、どのように変動するかを明らかにする必要がある。そのための手法の1つが、糞便中に含まれる細菌群のメタゲノム解析である。しかし、同じ腸管でも、上部消化管（空腸・回腸）と下部消化管（大腸）では細菌叢の構成も大きく異なり、さらに管腔の内部と粘膜表層とでも大きな菌叢の違いが存在すると推測される。したがって、このような空間的な分布を糞便のメタゲノム解析のみから明らかにすることは難しいと考えられる。特にヒトの場合には、健常人の腸管から特定部位のサンプルを採取してくることは、技術的にも、また倫理的な問題からも非常に難しいと思われる。そのため、腸内細菌叢の空間的な分布を考慮した上で、その時間的な変動を解析するためには、動物モデルを使って解析し、そのデータからヒトの腸内細菌叢の動きを推定していくことが現実的なアプローチの1つであると考えられる。

本研究では、種々の実験動物の中でも、最も頻繁に腸管細菌叢の解析に使用され、しかも様々な疾患モデルの作成が進んでいるマウスを材料とし、粘膜表層に存在する細菌

叢をターゲットとして、その構成と発育に伴う変動をゲノム科学の手法を用いて明らかにすることを試みた。すなわち、腸管内において宿主細胞が直に接する粘膜表層の細菌群に解析の焦点を絞り、まず、その 16S rRNA 配列解析を行い、腸管の部位別に優性構成菌種を同定する。さらに、離乳期の回腸部位にターゲットを絞り、離乳期の回腸粘膜表層で細菌叢の主要構成メンバーとなっている細菌（群）のゲノム解析を行い、これらの菌種がなぜ優勢菌種となりうるかという常在性のゲノム基盤を明らかにすることを目指した。特に、離乳期の粘膜表層には、連鎖状あるいは分節をもった繊維状の特異な形態を示す難培養性細菌 *Segmented filamentous bacterium* (SFB) が最優勢菌種として一過性に出現することが報告されており、SFBの存在様式からは、本菌が宿主との密接な共生関係を形成することによって、重要な生理的役割を果たしていることが推測される。そのため、そのゲノム解読を行うことによって、SFBと宿主との共生関係を明らかにすることを最大の目標とした。また、SFBの解析と平行して、溶菌法の確立や実際に糞便中の細菌群を使ったメタゲノム解析の実施など、将来の腸内常在細菌叢の解析に向けた基盤的技術・手法の確立を試みた。

## 研究結果の概要

### (1) 離乳期マウスの空腸と回腸における粘膜表層常在細菌叢のポピュレーション解析

予備的な解析として、離乳期マウスの空腸と回腸における粘膜表層の常在細菌叢のポピュレーションを行った（本項目に関しては、論文等に発表する機会がないと考えられるため、やや詳しく記載する）。まず、妊娠マウスを購入し、生まれてくるマウスを母親とともに同一環境下で飼育し、離乳期（第4週）マウスの空腸と回腸部位を回収した。採取した各部位の腸管内部を生理食塩水で十分に洗浄し、腸管内腔に存在する菌叢を除去した後、腸管を開き、中央部の粘膜表面を回収した。ここでは、30 mM EDTAを含むHanks溶液に室温で20分間浸した後、シリンジを用いて粘膜固有層から上の上皮をシート状に回収した（約1 cm<sup>2</sup>）。回収したサンプルにPBSを加えてホモジナイズし、菌体を遠心により回収した後、Ultraclean Soil DNA Isolation Kit (MO Bio)を使用してtotal DNAを抽出した。抽出したDNAを鋳型として、真正細菌の16S rRNA遺伝子に対するユニバーサルプライマーである27Fと1492Fを用いたPCRにより16S rRNA遺伝子を増幅した。この際、増幅サイクルを15回にとどめることにより、増幅による偏りを最小限に抑えた。16S rRNA遺伝子を増幅を確認した後、増幅されたDNA断片を pUC18ベクターにランダムにクローン化し、大腸菌に導入した。その結果、次ページの表に示すように、離乳期回腸では全体の90%を3種類の細菌種が占めて、いずれも未知の細菌種であった。3菌種の中でも、SFBは約40%を占め、最優勢菌種であることが確認できた。また、組織の形態学的な観察でも、腸管の粘膜表層にひも状に張り付いた連鎖状あるいは分節した繊維状の菌の存在を確認できた。

【空腸】		【回腸】	
uncultured bacterium S24-10	46%	Segmented filamentous bacterium	39%
Lactobacillus johnsonii	18%	uncultured bacterium S24-10	27%
uncultured bacterium rc3-1	17%	uncultured bacterium rc3-1	22%
Lactobacillus murius	6%	Lactobacillus murius	2%
Segmented filamentous bacterium	5%	Lactobacillus johnsonii	1%
uncultured bacterium (unnamed)	4%	Allobacterium stercovicanis	1%
uncultured bacteria (3 菌種)	4%	uncultured bacteria (5 菌種)	8%

## (2) マイクロマニピュレーターを用いた SFB の分離

SFB のゲノム解析を行うため、離乳期マウスから空腸・回腸部を採取し、マイクロマニピュレーターを用いて、約 10,000 個の SFB を回収して DNA を抽出した後、rolling circle amplification 法で増幅を行い、ショットガンライブラリーを作成した。試験的なシーケンシングを行ったところ (300 クローンの両端読み)、プラスミド由来と考えられる配列が約 60% と圧倒的多数を占めた。この結果は、SFB がプラスミドを保有することを初めて明らかにしたものである。しかし、マイクロマニピュレーターと rolling circle amplification を用いた方法では全ゲノム解析に利用できるライブラリーの作成は難しいことが判明した。

## (3) 無菌マウスを用いた SFB 分離の確立

SFB が芽胞形成細菌であり、クロロホルムに耐性であることが示唆されているため、離乳期の仔マウスから採取した空腸・回腸部をクロロホルム処理した後、無菌マウスに投与し、その空腸・回腸部を回収した。DNA を抽出し、16S rRNA 配列を解析した結果、SFB のみが検出されたことから、本法によって、難培養性細菌である SFB が分離できることが確認された。

## (4) SFB のゲノム解析

抽出した DNA を用いて Short insert library を作成し、ランダムショットガンシーケンシング法による全ゲノム配列の決定を試みた。5 万リードのショットガンシーケンスを行ったところ、予想外に、SFB 以外にも、GC 含量が極めて高い (約 68%) Xanthomonas 由来と思われる配列が存在し、全リードの約半分を占めた。そこで、SFB 由来と考えられる AT リッチな配列のみを用いて PCR によるギャップクローズを進め、約 50 のスーパーコンティグとなった。最終的なゲノムサイズは約 2 Mb と推測される。現在、全配列を取得するため、無菌マウスを用いて SFB を再度分離して、2 つの方法を用いてフィニッシングを進

めている段階である。1 つは、新生代シーケンサー（454）の使用であり、まもなくその配列データが取得可能であり、Sanger 法によるデータと重ねることにより、ほぼ全長に近い配列の取得ができると期待される。また、これと平行して、繰り返し配列によるギャップに対応するために BAC ライブラリーを作成している。必要に応じて、BAC クローンの両端配列を決定し、この情報を基に最終的なフィニッシング作業を行う予定である。

なお、*Xanthomonas* 由来と考えられた配列に関しては、その後の解析で、溶菌に使用した *Achromobacter protease* の標品に混入していた *Achromobacter* の DNA であることが判明している。本菌の全ゲノム解読が共同研究者の高見らによって進められており、現在フィニッシングが進行中である。

#### （5）ヒト由来 SFB 株の分離

マウス由来の SFB 分離法として確立した、無菌マウスを用いた手法を用いて、乳児糞便由来の SFB の分離を行った。残念ながら、これまでの試みは失敗に終わっているが、サンプルの選択および調整法についての検討を進めており、工夫次第では、成功する可能性が高いと考えている。

#### （6）その他の研究成果

SFB の解析と平行して、溶菌法の確立や実際に糞便中の細菌群を使ったメタゲノム解析の実施など、将来の腸内常在細菌叢の解析に向けた基盤的技術・手法の確立を試みた。溶菌法に関しては、従来のビーズ法では、BAC ライブラリーなどに使用しうる高分子 DNA の取得が難しいため、酵素法による溶菌法の確立を行った。その結果、1 つは、リゾチームと *Achromobacter protease* を併用した方法であり、ヒトの糞便を使った実験では高い溶菌効率が達成できた (Morita et al. 2007; 参考論文参照)。また、*Labiase* を用いた溶菌法についても検討を行い、これがグラム陽性・陰性菌に広く有効であることを明らかにした (論文投稿中)。本法に関しては、今後、ヒトの糞便を使った実験を行う必要があるが、腸内常在細菌叢の解析にも応用できる可能性が高いと期待される。一方、本研究課題に関連して、ヒト糞便中の細菌群のメタゲノム解析を実施した (Kurokawa et al., 2007; 参考論文参照)。今回の解析は、13 名に健康日本人由来の糞便中に含まれる細菌のメタゲノム解析であり、成人型と乳児型の細菌叢の違いや特徴とともに、ヒト腸内常在細菌叢に共通してエンリッチした形で存在する遺伝子ファミリーの同定にも成功した。空間的な分布や変動に関しては、マウスでの解析を含めて、今後さらに解析を進める必要があるが、今回得られたメタデータセットは、今後のヒト腸内常在細菌叢研究において重要な情報基盤となると期待される。

## 研究結果の意義と今後の課題

SFBのゲノム解析はまだ終了してはいないが、腸内常在細菌叢の20～30%は難培養性細菌であるといわれており、代表的な難培養性細菌の1つであるSFBの分離法を確立できた意義は極めて高い。今後、今回確立した分離法の他の難培養性細菌への適応を検討する必要がある。特に、ヒト乳児の糞便よりヒト型SFBを分離し、その全ゲノム配列を決定して、マウスのSFBと比較することにより、ヒトの常在細菌研究への応用を図ることが最重要課題である。SFBのゲノム配列決定が終了した段階では、その難培養性のゲノム基盤が明らかにできると期待されるため、決定を急ぐ必要があるが、その情報は他の難培養性菌の解析にも応用できる可能性が高い。また、特記すべき点は、今回のSFBゲノム解析は、菌のクローン化を経ずに行った一種のメタゲノム解析である点である。得られた配列の解析では、複数のクローンが混在していることが明らかになっており、その詳細な配列解析は、難培養細菌群のゲノム情報解析のための新しい方法論の開発につながると考えられる。さらに、本研究課題を実施する過程で確立した2つの溶菌法は、腸内常在細菌叢のみならず、他の部位のヒト常在細菌叢の解析や環境中の細菌集団のゲノム解析へも応用できる可能性が高いと思われる。冒頭でも述べたように、本格的なヒト常在細菌叢の解析はまだ開始されたばかりである。今後のヒト常在細菌叢研究に、本研究の成果が大きく貢献するものと期待される。

## 研究発表

### (1) 雑誌論文

1. Ogura, Y., Kurokawa, K., Ooka, T., Tashiro, K., Tobe, T., Ohnishi, M., Nakayama, K., Morimoto, T., Terajima, J., Watanabe, H., Kuhara, S. and Hayashi, T.: Complexity of the genomic diversity of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157 revealed by the combinational use of the O157 Sakai oligo DNA microarray and the Whole Genome PCR Scanning.  
DNA Res. 13:3-14, 2006.
2. Nakanishi, N., Abe, H., Ogura, Y., Hayashi, T., Tashiro, K., Kuhara, S., Sugimoto, N. and Tobe, T.: ppGpp with DksA controls gene expression in the LEE pathogenicity island of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* through activation of two virulence regulatory genes.  
Mol. Microbiol. 61(1):194-205, 2006.
3. Tobe, T., Beatson, S.A., Taniguchi, H., Abe, H., Bailey, C.M., Fivian, A., Younis, R., Matthews, S., Marches, O., Frankel, G., Hayashi, T. and Pallen, M.J.: An extensive repertoire of type III secretion effectors in *Escherichia coli* O157 and the role of lambdoid phages in their dissemination.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:14941-14946, 2006.
4. Hayashi, T.: Breaking the barrier between commensalism and pathogenicity.  
Science 313:772-773, 2006.
5. Arimochi, H., Morita, K., Kataoka, K., Nakanishi, S., Kuwahara, T. and Ohnishi, Y.: Suppressive effect of *Clostridium perfringens*-produced heat-stable substance(s) on proliferation of human colon adenocarcinoma HT29 cells in culture.  
Cancer Letter 241:228-34, 2006.
6. Altaf-Ul-Amin, M., Koma, T., Kurokawa, K. and Kanaya, S.: Prediction of protein functions based on protein-protein interaction networks: A min-cut approach.  
BMC Bioinfo. 7:207-220, 2006.
7. Nishio, H., Altaf-Ul-Amin, M., Kurokawa, K. and Kanaya, S.: Spherical SOM and arrangement of neurons using hexix on sphere.  
IPSP Transactions on Mathematical Modeling and Its Applications. 47  
No.SIG1(TOM14):56-60, 2006.
8. Morita, Y., Sena, C., Waller, R., Kurokawa, K., Sernee, M., Nakatani, F., Haites, R., Billman-Jacobe, H., McConville, M., Maeda, Y. and Kinoshita, T.: PimE is a polyprenol-phosphate-mannose-dependent mannosyltransferase that transfers the fifth mannose of phosphatidylinositol mannoside in *Mycobacteria*.  
J. Biol. Chem. 281:25143-25155, 2006.

9. Ohyama, A., Kurokawa, K., Enai, K., Saitoh, H., Kanaya, S., Altaf-Ul-Amin, M. and Ogasawara, N.: Bioinformatics tool for genomic era; A step towards the in silico experiments – focused on molecular cloning.  
J. Comp. Aid. Chem. 7:102-115, 2006.
10. Maeno, H., Altaf-Ul-Amin, M., Shinbo, Y., Kurokawa, K., Ogasawara, N. and Kanaya, S.: Elucidating conservation of genes in multiple genomes based on graphs configured by bidirectional best-hit relationships.  
Trans. Bioinformat. 47:1-11, 2006.
11. Tuji, H., Altaf-Ul-Amin, M., Arita, M., Nishio, H., Shinbo, Y., Kurokawa, K. and Kanaya, S.: Comparison of protein complexes predicted from PPI networks by DPCLus and Newman clustering algorithms.  
Trans. Bioinformat. 47:31-41, 2006.
12. Oshima, T., Ishikawa, S., Kurokawa, K., Aiba, H. and Ogasawara, N.: *Escherichia coli* histone-like protein H-NS preferentially binds to horizontally acquired DNA in association with RNA polymerase.  
DNA Res. 13: 141-153, 2006.
13. Altaf-Ul-Amin, M., Tuji, H., Kurokawa, K., Asahi, H., Shnbo, Y. and Kanaya, S.: DPCLus: A density-periphery based graph clustering software mainly focused on detection of protein complexes in interaction networks.  
J. Comp. Aid. Chem. 7:150-156, 2006.
14. 林哲也, 服部正平: ヒト常在菌を含む環境細菌叢のメタゲノム解析.  
細胞工学 25(7):812-816, 2006.
15. Ko, K.S., Kuwahara, T., Haehwa, L., Yoon, Y.J., Kim, B.J., Lee, K.H., Ohnishi, Y. and Kook, Y.H.: RNA polymerase b-subunit gene (*rpoB*) sequence analysis for the identification of *Bacteroides* spp.  
Clin. Microbiol. Infect. 13:48-54, 2007.
16. Ogura, Y., Ooka, T., Whale, A., Garmendia, J., Beutin, L., Tennant, S., Krause, G., Morabito, S., Chinen, I., Tobe, T., Abe, H., Tozzoli, R., Caprioli, A., Rivas, M., Browne, R. R., Hayashi, T. and Frankel, G.: TccP2 of O157:H7 and non-O157 enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC): challenging the dogma of EHEC-induced actin polymerization  
Infect. Immun. 75(2) :604-612, 2007
17. Ooka, T., Vieira, MA., Ogura, Y., Beutin, L., Ragione, R.L., van Diemen, P.M., Stevens, M.P., Aktan, I., Cawthraw, S., Best, A., Hernandez, R.T., Krause, G., Gomes, T.A.T., Hayashi, T. and Frankel, G.: Characterization of *tccP2* carried by atypical enteropathogenic *Escherichia coli*.

18. Whale, A., Hernandez, RT., Ooka, T., Krause, G., Schuller, S., Garmendia, J., Crowther, L., Vieira, MA., Ogura, Y., Phillips, AD., Beutin, L., Gomes, TA., Hayashi, T. and Frankel, G.: TccP2-mediated subversion of actin dynamics by EPEC 2 - a distinct evolutionary lineage of enteropathogenic *Escherichia coli*.  
Microbiology 153:1743-1755, 2007.
19. Morita, H., Kuwahara, T., Okushima, K., Sasamoto, H., Itoh, K., Hattori, M., Hayashi, T. and Takami, H.: An improved DNA isolation method for metagenomic analysis of the microbial flora of the human intestine.  
Microbes Environ. 22(3):214-222, 2007.
20. Ogura, Y., Ooka, T., Asadulghani, Terajima, J., Nougayrède, J-P., Kurokawa, K., Tashiro, K., Tobe, T., Nakayama, K., Kuhara, S., Oswald, E., Watanabe, H. and Hayashi, T.: Extensive genomic diversity and selective conservation of virulence-determinants in enterohaemorrhagic *Escherichia coli* strains of O157 and non-O157 serotypes.  
Genome Biol.8(7):R138, 2007.
21. Ishikawa, S., Ogura, Y., Yoshimura, M., Okumura, H., Cho, E., Kawai, Y., Kurokawa, K., Oshima, T. and Ogasawara, N.: Distribution of stable DnaA-binding sites on the *Bacillus Subtilis* genome detected using a modified ChIP-chip method.  
DNA Res. 14:155-168, 2007.
22. Kurokawa, K., Itoh, T., Kuwahara, T., Oshima, K., Toh, H., Toyoda, A., Takami, H., Morita, H., Sharma, VK., Srivastava, TP., Taylor, TD., Noguchi, H., Mori, H., Ogura, Y., Ehrlich, DS., Itoh, K., Takagi, T., Sakaki, Y., Hayashi, T. and Hattori, M.: Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes.  
DNA Res. 14:169-181, 2007.
23. Kataoka, K., Kibe, R., Kuwahara, T., Hagiwara, M., Arimochi, H., Iwasaki, T., Benno, Y. and Ohnishi, Y.: Modifying effects of fermented brown rice on fecal microbiota in rats.  
Anaerobe 13 :220-227, 2007.
24. Dryselius, R., Kurokawa, K. and Iida, T.: Vibrionaceae; versatile bacterial family with evolutionary conserved variability.  
Res. Microbiol. 158:479-486, 2007.
25. Kobayashi, H., Akitomi, J., Fujii, N., Kobayashi, K., Amin, M.A., Kurokawa, K., Ogasawara, N. and Kanaya, S.: The entire organization of transcription unites on the *Bacillus subtilis* genome.  
BMC Genomics. 8:197-201, 2007.
26. Goto, N., Kurokawa, K. and Yasunaga, T.: Analysis of invariant sequences in 266 complete

genomes.

Gene 401:172-180, 2007.

27. Kataoka, K., Ogasa, S., Kuwahara, T., Bando, Y., Hagiwara, M., Arimochi, H., Nakanishi, S., Iwasaki, T. and Ohnishi, Y.: Inhibitory effects of fermented brown rice on induction of acute colitis by dextran sulfate sodium in rats.  
Dig. Dis. Sci. 53:1601-1608, 2008.
28. Loukiadis, E., Nobe R., Herold, S., Tramuta, C., Ogura, Y., Ooka, T., Morabito, S., Kerouredan, M., Brugere, H., Schmidt, H., Hayashi, T. and Oswald, E.: Distribution, functional expression genetic organization of Cif, a phage-encoded type III-secreted effector from enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*.  
J. Bacteriol. 190(1) :275-285, 2008.
29. Bai, L., Schukker, S., Whale, A., Mousnier, A., Marches, O., Wang, L., Ooka, T., Heuschkel, R., Kaper, JB., Gomes, TSK., Xu, J., Phillips, AD. and Frankel, G.: Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) O125:H6 triggers attaching and effacing lesions on human intestinal biopsies independently of Nck.  
Infect. Immun. 76(1): 361-368, 2008.
30. Abe, H., Miyahara, A., Oshima, T., Tashiro K., Ogura, Y., Kuhara, S., Ogasawara, N., Hayashi, T. and Tobe, T.: Global regulation by horizontally transferred regulators establishes the pathogenicity of *Escherichia coli*.  
DNA Res. 15(1):25-38, 2008.
31. Iguchi, A., Ooka, T., Ogura, Y., Asadulghani, Nakayama, K., Frankel, G. and Hayashi, T.: Genomic comparison of the O-antigen biosynthesis gene clusters of *Escherichia coli* O55 strains belonging to three distinct lineages.  
Microbiology 154(2): 559-570, 2008.
32. Eguchi, H., Kuwahara, T., Miyamoto, T., Nakayama-Imaohji, H., Ichimura, M., Hayashi, T. and Shiota, H.: High-level fluoroquinolone resistance in ophthalmic clinical isolates belonging to the species *Corynebacterium macginleyi*.  
J. Clin. Microbiol. 46(2):527-532, 2008.
33. Izutsu, K., Kurokawa, K., Tashiro, K., Kuhara, S., Hayashi, T., Honda, T. and Iida, T.: Comparative genomic analysis using microarray demonstrates strong correlation between presence of Vp-PAI and pathogenicity in Kanagawa phenomenon-positive *Vibrio parahaemolyticus*.  
Infect. Immun. 76(3):1016-1023, 2008.
34. Kim, MJ, Hirono, I, Kurokawa, K, Maki, T, Hawke, J, Kondo, H, Santos, M and Aoki, T.:

Complete DNA sequence and analysis of the transferable multiple drug resistance plasmids (R-plasmids) from *Photobacterium damsela* subsp. *Piscicida* isolated in Japan and USA.

Antimicrob. Agents Chemother. 52:606-611, 2008.

35. 林哲也：微生物における比較ゲノム研究の進展。  
実験医学 25(2):266-272, 2007.
36. 服部正平, 林哲也, 黒川顕, 伊藤武彦, 桑原知巳：ヒト腸内細菌叢のゲノムシーケンス。  
腸内細菌学雑誌 21(3):187-197, 2007.
37. 黒川顕：メタゲノミクスのバイオインフォマティクス。  
化学と生物 45:495-501, 2007.
38. 林哲也：メタゲノム解析 —微生物集団のゲノムをまとめて解析するということ—。  
現代化学 444:40-42, 2008.

## (2) 学会発表

### ①国際学会

1. Kurokawa, K., Oshima, K., Toh, H., Toyoda, A., Itoh, T., Noguchi, H., Yamakura, K., Itoh, K., Kuwahara, T., Morita, H., Takami, H., Hayashi, T. and Hattori, T.: Metagenomics of microbial community in human intestine.  
The Biology of Genomes, 5/11, 2006, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, U.S.
2. Hayashi, T.: Genome analysis of O157 EHEC and non-O157 EHEC.  
A meeting of the working group on *E. Coli* in the frame of WP07(Functional Genome Analyses) of EADGENE, 9/29, 2006, Paris. (Invited Speaker)
3. Ogura, Y. Ooka, T., Kurokawa, K., Terajima, J., Nakayama, K., Watanabe, H., Tobe, T. and Hayashi, T.: Comparative genome analysis of O157 and non-O157 enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains using the whole genome PCR scanning and the O157 oligoDNA microarray.  
VTEC 2006 Melbourne (6<sup>th</sup> International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing *Escherichia coli* Infections), 10/29-11/1, 2006, Melbourne.
4. Ooka, T., Ogura, Y., Nakayama, K., Kurokawa, K., Ohnishi, M., Terajima, J., Watanabe, H. and Hayashi, T.: The mechanism of genomic diversification in Enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7.  
VTEC 2006 Melbourne (6<sup>th</sup> International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing *Escherichia coli* Infections), 10/29-11/1, 2006, Melbourne. (Poster)
5. Ogura, Y. Ooka, T. Asadulghani, Iguchi, A., Nakayama, K. and Hayashi, T.: Comparative genome analysis of non-O157 enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains.

The 41<sup>st</sup> Joint Conference US-Japan Cooperative Medical Science Program Cholera Panel.  
11/5-7, 2006, Gifu.

6. Kurokawa, K., Oshima, K., Toh, H., Toyoda, A., Itoh, T., Noguchi, H., Yamakura, Itoh, K., Kuwahara, T., Morita, H., Takami, H., Hayashi, T. and Hattori, M.: Metagenomics of microbial community in human intestine,  
The Biology of Genomes, 5/7, 2007, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, U.S.
7. Hayashi, T.: Genomics of different enterohaemorrhagic *E.coli* serotypes.  
Genomics for Animal Health (E. coli and Salmonella workshop), 6/4-8, 2007, Utrecht. (Invited Speaker)
8. Kuwahara, T., Kurokawa, K., Itoh, T., Oshima, K., Toh, H., Toyoda, A., Takami, H., Morita, H., Sharma, V. K., Srivastava, T. P., Taylor, T. D., Noguchi, H., Mori, H., Ogura, Y., Ehrlich, D. S., Itoh, K., Takagi, T., Sakaki, Y., Hayashi, T. and Hattori, M.: Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes,  
The 7th International Workshop on Advanced Genomics, 11/27, 2007, Tokyo.
9. Hayashi, T.: Comparative genomics of O157 and non-O157 enterohemorrhagic *Escherichia coli*.  
The 24<sup>th</sup> RIB International Symposium on The Frontier of Microbiology –Resources, Environment, and Genome-, 1/25, 2008, Okayama. (Invited Speaker)
10. Hayashi, T.: Comparative genomics of O157 and non-O157 enterohemorrhagic *Escherichia coli*.  
Invited Seminar (The Wellcome Trust Sanger Institute), 3/17, 2008, Cambridge, UK.

## ②国内学会

1. 小椋義俊, 大岡唯祐, Asadulghani, 井口純, 中山恵介, 林哲也 (シンポジウム) : EHEC ゲノムの比較解析と全ゲノム解読の進捗状況.  
第10回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム, 2006, 8/31-9/1, 東京
2. 大岡唯祐, 小椋義俊, 中山恵介, 黒川顕, 大西真, 寺嶋淳, 渡辺治雄, 林哲也 : 腸管出血性大腸菌 O157 のゲノム多様性獲得メカニズムの解析.  
第 10 回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム, 2006, 8/31-9/1, 東京
3. Asadulghani, Ogura, Y., Nakayama, K., Ooka, T. and Hayashi, T.: A genome-wide survey of prophage induction and evaluation of the potentially active nature of Sakai prophage genomes.  
第 59 回日本細菌学会九州支部総会, 2006, 9/1-2, 久留米
4. 林哲也 (シンポジウム) : ゲノム解析から見えてきたこと.  
第27回日本食品微生物学会学術総会, 2006, 9, 大阪.
5. 今大路治之, 弘田克彦, 三宅洋一郎, 桑原知巳 : *Bacteroides fragilis* の DNA 逆位による線毛様構造物の発現制御.

第 59 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2006, 10/18-19, 宇部.

6. 桑原知己, 今大路治之, 弘田克彦, 三宅洋一郎: マイクロマニピュレーターを用いた難培養性細菌.

第 59 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2006, 10/18-19, 宇部.

7. 今大路治之, 脇本信, 弘田克彦, 三宅洋一郎, 桑原知己: *Bacteroides fragilis* の外膜 vesicle 形成における DNA 逆位の関与.

日本分子生物学会 2006 フォーラム「分子生物学の未来」, 2006, 12/6-8, 名古屋.

8. 大岡唯祐: IS分布を利用したマルチプレックスPCRによるO157簡易迅速菌株識別システムの開発.

平成18年度九州微生物研究会総会, 2006, 12, 福岡.

9. Asadulghani, Ogura, Y., Nakayama, K., Ooka, T., Iguchi, A. and Hayashi, T.: Phage induction and inter-phage interaction in the prophage pool of an enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 genome.

第 1 回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.

10. 井口純, 大岡唯祐, 小椋義俊, Asadulghani, 中山恵介, 林哲也: 多系統大腸菌に分布する O55 抗原合成オペロンの解析.

第 1 回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.

11. 小椋義俊, 大岡唯祐, 山下敦, Asadulghani, 井口純, 黒川顕, 安倍裕順, 児玉年央, 戸邊亨, 寺嶋淳, 田代康介, 久原哲, 中山恵介, 渡辺治雄, 服部正平, 林哲也: 腸管出血性大腸菌ゲノムの比較解析.

第 1 回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.

12. 山崎和子, 矢野貴久, 大岡唯祐, 林哲也, 三澤尚明: ウシの趾乳頭腫症 (PDD) 起因菌の解析.

第 1 回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.

13. 村瀬一典, 大岡唯祐, 井口純, Asadulghani, 小椋義俊, 中山恵介, 林哲也: 病原性大腸菌における RTX 様蛋白質の比較解析.

第 1 回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.

14. 戸邊亨, 安倍裕順, 宮原顕, 大島拓, 小笠原直毅, 林哲也, 杉本央: 病原性大腸菌における外来性因子による遺伝子発現制御.

第 1 回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.

15. 服部正平, 黒川顕, 伊藤武彦, 桑原知己, 大島健志朗, 藤英博, 森田英利, 石川淳, 伊藤喜久治, 高見英人, 林哲也: ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析.

- 第1回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.
16. 石川周, 大島拓, 趙恩河, 奥村元, 大津邦宏, 小椋義俊, 川合良和, 黒川顕, 小笠原直毅: 枯草菌ゲノム上での DnaA 結合部位の分布.  
第1回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.
17. 大島健志朗, 藤英博, 笹本洋志, 豊田敦, 小椋義俊, 森田英利, 林哲也, 伊藤喜久治, 服部正平: ヒト腸内常在大腸菌のゲノム解析.  
第1回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.
18. 内藤真理子, 平川英樹, 山下敦士, 大原直也, 庄子幹郎, 中山恵介, 吉村文信, 久原哲, 服部正平, 林哲也, 中山浩次: *Porphyromonas gingivalis* ATCC33277 株の全ゲノム塩基配列決定.  
第1回日本ゲノム微生物学会年会, 2007, 3/1-3, 木更津.
19. 黒川顕: ゲノム解析からメタゲノム解析へ.  
第3回アグリバイオインフォマティクスシンポジウム, 2007, 3/19, 東京.
20. 林哲也 (ワークショップ): ゲノム解析データから見た大腸菌の多様性と菌種内進化.  
第80回日本細菌学会総会, 2007, 3/26-28, 大阪.
21. 安倍裕順, 大岡唯祐, 林哲也, 杉本央, 戸邊亨 (ワークショップ): 腸管出血性大腸菌 O157:H7 の III 型分泌蛋白質 NleH による免疫応答制御.  
第80回日本細菌学会総会, 2007, 3/26-28, 大阪.
22. 戸邊亨, 安倍裕順, 宮原顕, 林哲也, 杉本央 (ワークショップ): 腸管出血性大腸菌の病原性転写調節因子 Ler および Pch による発現制御ネットワークの構築.  
第80回日本細菌学会総会, 2007, 3/26-28, 大阪.
23. 内藤真理子, 大原直也, 庄子幹郎, 中山恵介, 吉村文信, 林哲也, 中山浩次: *Porphyromonas gingivalis* ATCC33277 株の全ゲノム塩基配列決定.  
第80回日本細菌学会総会, 2007, 3/26-28, 大阪.
24. 三浦雅史, 伊豫田淳, 大西真, 安倍裕順, 戸邊亨, 林哲也, 泉谷秀昌, 寺嶋淳, 渡邊治雄: 感染宿主細胞の形態維持に関与する病原性因子の機能解析.  
第80回日本細菌学会総会, 2007, 3/26-28, 大阪.
25. 井口純, 大岡唯祐, 小椋義俊, Asadulghani, 中山恵介, 林哲也: 大腸菌 O55 抗原合成オペロンの水平伝播について.  
第80回日本細菌学会総会, 2007, 3/26-28, 大阪.
26. 大岡唯祐, 小椋義俊, 井口純, Asadulghani, 中山恵介, 戸邊亨, 寺嶋淳, 渡邊治雄,

林哲也：non-O157 EHEC ゲノムにおける IS 分布の解析.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

27. Asadulghani, Ogura, Y., Iguchi, A., Nakayama, K., Ooka, T. and Hayashi, T.: Phage induction and prophage-prophage interaction in the prophage-pool of O157 Sakai genome.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

28. 小椋義俊，大岡唯祐，Asadulghani，井口純，黒川顕，戸邊亨，安倍裕順，児玉年央，中山恵介，林哲也：EHEC O157 と non-O157 EHEC (O26, O111, O103)の比較ゲノム解析.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

29. 村瀬一典，大岡唯祐，井口純，Asadulghani，小椋義俊，中山恵介，林哲也：病原性大腸菌における RTX 様蛋白質の解析.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

30. 中山恵介，福原正博，浦上弘，林哲也：宿主細胞の違いによるオリエンチア・ツツガムシの遺伝子発現パターンの変化.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

31. 阪口義彦，林哲也，山本由弥子，李在哲，黄賢正，清水健太，藤本夕紀子，小西里枝，馬少博，小熊恵二：C型とD型ボツリヌスC2 毒素遺伝子をコードするプラスミドの解析.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

32. 山崎和子，矢野貴久，大岡唯祐，林哲也，三澤尚明：ウシの趾乳頭腫症（PDD）起因菌の解析.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

33. Kyaw Kyaw Moe, 矢野貴久，山崎和子，大岡唯祐，林哲也，三澤尚明：免疫磁気ビーズ法による牛趾乳頭腫症病変部からの *Treponema* 属菌の検出.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

34. 今大路治之，弘田克彦，三宅洋一郎，桑原知己： *Bacteroides fragilis* の DNA 逆位による外膜 vesicle 形成の制御.

第 80 回日本細菌学会総会，2007，3/26-28，大阪.

35. 黒川顕：ヒト腸内フローラのメタゲノム解析.

日本乳酸菌学会 2007 年度大会，2007，7/5，相模原.

36. 井口純，大岡唯祐，小椋義俊，Asadulghani，中山恵介，林哲也：大腸菌における O 抗原合成遺伝子群を含む水平伝播領域の解析—O55 から O157 への入れ替わりと O55 の伝播について.

第 11 回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム, 2007, 8/23-24, 安曇野.

37. 林哲也 (シンポジウム) : 病原性大腸菌 O157-ゲノム解析から見た病原細菌の多様性と適応戦略.  
日本生物科学研究所 創立 60 周年記念シンポジウム「新興・再興するヒトと動物の共通感染症-その現状と対策を探る」, 2007,10/2, 東京.
38. 村瀬一典, 大岡唯祐, 井口純, Asadulghani, 小椋義俊, 中山恵介, 林哲也 : 病原性大腸菌における RTX の保有状況および溶血毒素としての可能性.  
第 60 回日本細菌学会九州支部総会, 2007, 10/12-13, 長崎.
39. 桑原知己, 江口洋, 市村穰, 今大路治之, 塩田洋 : 眼結膜由来のコリネバクテリウムにおけるフルオロキノロン耐性.  
第 60 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2007, 10/13-14, 岡山.
40. 今大路治之, 市村穰, 脇本信, 桑原知己 : *Bacteroides fragilis* の *susC/D* shufflon を制御する site-specific recombinase の同定.  
第 60 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2007.10/13-14, 岡山..
41. 黒川顕 : ヒト腸内フローラのメタゲノム解析.  
新化学発展協会, 2007, 10/23, 東京.
42. 林哲也 (招待講演) : ゲノム解読による生物学の変貌～病原細菌の場合～.  
第 1 回ぜん虫研究会, 2007,.11/26-27, 宮崎
43. 今大路治之, 市村穰, 脇本信, 桑原知己 : *Bacteroides fragilis* における包括的作動性部位特異的組換え酵素による菌体表層構造の可変性.  
第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会, 2007, 12/11-15, 横浜.
44. 黒川顕 : メタゲノムインフォマティクス.  
第 2 回放射線防御研究センターシンポジウム, 2007, 12/18, 千葉.
45. 井口純, 大岡唯祐, 小椋義俊, Asadulghani, 中山恵介, 林哲也 : 大腸菌における O 抗原をコードする領域の組換え過程の解析.  
第 2 回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
46. 大岡唯祐, 小椋義俊, 中山恵介, 寺嶋淳, 渡辺治雄, 林哲也 : 腸管出血性大腸菌 O157 の小規模ゲノム構造多型の形成機構に関する詳細な解析.  
第 2 回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
47. Asadulghani, Ogura, Y., Nakayama, K., Iguchi, A., Ooka, T. and Hayashi, T.: A genome-wide survey on phage induction and propagation revealed defective prophages spread virulence

determinants from Sakai prophage pool.

第2回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.

48. 中山恵介, 黒川顕, 小椋義俊, 大岡唯祐, 林哲也: オリエンチア・ツツガムシ株間における比較ゲノム解析.  
第2回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
49. 小椋義俊, 大岡唯祐, 山下敦, Asadulghani, 井口純, 黒川顕, 安倍裕順, 戸邊亨, 児玉年央, 寺嶋淳, 中山恵介, 渡部治雄, 服部正平, 林哲也: 腸管出血性大腸菌 (O26, O111, O103) の全ゲノム解析.  
第2回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
50. 戸邊亨, 中西典子, 大島拓, 小笠原直毅, 林哲也: 腸管出血性大腸菌の病原性制御因子による遺伝子発現制御機構.  
第2回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
51. 内藤真理子, 佐藤啓子, 雪竹英治, 庄子幹郎, 林哲也, 中山浩次: *Porphyromonas gingivalis* のtransposable elementsの解析.  
第2回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
52. 藤英博, 大島健志朗, 豊田敦, 小椋義俊, 笹本洋志, 森田英利, 林哲也, 伊藤喜久治, 榊佳之, 服部正平: ヒト腸内常在大腸菌のゲノム解析.  
第2回日本ゲノム微生物学会年会, 2008, 3/6-8, 大阪.
53. 林哲也 (シンポジスト): ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
54. 小椋義俊 (シンポジスト): 腸管出血性大腸菌の進化におけるファージの役割.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
55. 井口純, 大岡唯祐, 小椋義俊, Asadulghani, 中山恵介, 林哲也: 大腸菌におけるO抗原をコードする領域の組換え過程.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
56. 大岡唯祐, 小椋義俊, 中山恵介, 寺嶋淳, 渡辺治雄, 林哲也: 腸管出血性大腸菌O157の小規模ゲノム構造多型に関する詳細な解析.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
57. 山崎和子, 矢野貴久, Kyaw Kyaw Moe, 大岡唯祐, 林哲也, 三澤尚明: ウシの趾乳頭腫症病変組織から分離された *Treponema phagedenis* 近縁種の分子系統解析.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
58. Asadulghani, Ogura, Y., Nakayama, K., Iguchi, A., Ooka, T. and Hayashi, T.: Lateral transfer of

virulence or related genes by defective prophages of Sakai prophage pool.

第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.

59. 中山恵介, 小椋義俊, 大岡唯祐, 林哲也: オリエンチア・ツツガムシ株間における比較ゲノム解析.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
60. 村瀬一典, 大岡唯祐, 井口純, Asadulghani, 小椋義俊, 中山恵介, 林哲也: EPEC O55:H7株の溶血活性.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
61. 三浦雅史, 伊豫田淳, 大西真, 安倍裕順, 戸邊亨, 林哲也, 泉谷秀昌, 寺嶋淳, 渡邊治雄: OspEファミリータンパク質による感染宿主細胞のRhoAシグナル伝達系の制御.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
62. 阪口義彦, 林哲也, 山本由弥子, 清水健太, 小西里枝, 藤本夕起子, 馬少博, 橋本夕佳, 小熊恵二: C型とD型ボツリヌスC2毒素遺伝子をコードするプラスミドの解析.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
63. 戸邊亨, 中西典子, 林哲也: 腸管出血性大腸菌の病原性発現調節における核様体構造の役割.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
64. 矢野貴久, 山崎和子, 林哲也, 三澤尚明: ウシ趾乳頭腫症病変部より分離されたトレポネーマ分離株の性状および遺伝子型について.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
65. 今大路治之, 市村穰, 桑原知己: *Bacteroides fragilis* の *susC/D shufflon* における多重逆位を制御する部位特異的組換え酵素の同定.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
66. 井形和枝, 片岡佳子, 根本英幸, 有持秀喜, 大西克成, 桑原知己: 発酵玄米の摂取が腸内菌叢及び腸内環境におよぼす影響.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.
67. 出口安芸, 宮本和明, 三木康弘, 金子郁子, 桑原知己, 秋本茂.: 腸管病原性ウェルシュ菌の遺伝学的特徴.  
第81回日本細菌学会総会, 2008, 3/24-26, 京都.

### (3) 図書

1. Iida, T., and Kurokawa, K.: Comparative genomics: genome configuration and the driving forces in the evolution of vibrios.  
The Biology of Vibrios, 2006, ASM press.
2. 内山郁夫, 林哲也: ヒト常在菌を含む環境細菌叢のメタゲノム解析: 細菌ゲノム解読の進展.  
細胞工学 別冊「比較ゲノム学から読み解く生命システム」153-160, 秀潤社, 東京, 2007.
3. Hayashi T., Ooka T., Ogura Y. and Asadulghani : Genomic view on the evolution of enterohemorrhagic *Escherichia coli*.  
Evolutionary Biology of Bacterial and Fungal Pathogens. pp.407-419, Edited by Baquero, F., Nombela C., Cassell, C.H. and Gutierrez, J.A..(2007) ASM Press. Washington, D.C. 全 622 頁
4. 林哲也: 細菌ゲノムと遺伝子構造, 変異と修復, 発現調節 (第 1 編 病原微生物学総論 第 2 章 細菌とは) .  
薬学領域の病原微生物学・感染症学・化学療法学, 西島正弘, 後藤直正 編集, pp.52-100, 2007, 廣川書店, 全 575 頁.
5. 黒川顕: GeneMark および Glimmer.  
バイオデータベースとウェブツールの手とり足とり活用法 (改訂第 2 版), 2007, 羊土社, 東京.
6. 黒川顕, 服部正平: 細菌叢のメタゲノム解析.  
細胞工学別冊「比較ゲノム学から読み解く生命システム」, 2007, 東京.
7. 黒川顕, 林哲也, 服部正平: メタゲノムインフォマティクス - ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析 - .  
放射線の環境影響を考える, 2008. 128-134. 千葉.
8. 黒川顕, 服部正平: メタゲノムデータベース.  
実験医学 4 月増刊号「バイオインフォマティクスツールの開発と生命研究への応用の最前線」, 2008, 羊土社, 東京. (in press).

## 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

産業財産権の名称：微生物の識別方法、及び該方法に使用するプライマー並びに識別キット

発明者名：大岡唯祐，林哲也，小椋義俊，中山恵介，黒川顕，寺嶋淳，渡邊治雄.

権利者名：大岡唯祐，林哲也.

産業財産権の種類，番号：特願 2006-155279

出願年月日：2006年6月2日

取得年月日：2006年6月13日