

細菌感染とオートファジー

Autophagy against bacterial infection

あま の あつ お
天 野 敦 雄
Atsuo AMANO

要 約

ギリシャ語で「自分を食べる」という意のオートファジー (Autophagy) は、自己成分の分解/リサイクルを行うために、全真核細胞が備える細胞内大規模分解システムである。オートファゴソームと呼ばれる膜構造が、細胞質やオルガネラの一部を囲い込み、そこに消化酵素を含むリソソームが融合し分解が起こる。飢餓時の栄養源確保に働くことがよく知られているが、オートファジーは病原細菌の侵入から細胞を防御する自然免疫機構としても機能している。宿主細胞内に侵入した溶血性A群レンサ球菌、結核菌、サルモネラなど多数の細菌は、オートファジーにより捕獲され分解・消化される。一方、赤痢菌やリステリア菌は、オートファジーから回避する機構を獲得している。さらに、コクシエラ菌やレジオネラ菌などは、オートファジーそのものを増殖の場所として利用する。以前は限られた種類の病原細菌だけが細胞侵入能を有すると考えられていたが、今では多種多数な細菌が宿主細胞内への侵入ができることが判った。細胞内殺菌システム・オートファジーと感染症発症との間には、密接な関係があるようだ。

I. 細菌の細胞内侵入

20世紀末の驚くべき発見は、われわれが予想していたより遙かに多種多様な細菌種が宿主細胞内から検出されたことである¹⁾。細菌にとって、細胞内に棲息することの大きなメリットは、宿主免疫 (抗体やマクロファージなど) から逃れることができ、適

度な温度と水分、大気からの遮断、さらに細胞内にある十分な栄養素を利用できることである。しかし、細胞の側もエンドソーム・リソソーム系を駆使して、侵入してきた細菌を殺菌することができるため、宿主細胞内に棲息できるのは特別な生存メカニズムを有する特定の急性病原性菌に限られると考えられていた。例えば、感染型食中毒の起炎菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella Typhimurium*)、赤痢菌 (*Shigella flexneri*)、人畜共通感染症であるリステリア症原因菌 (*Listeria monocytogenes*) などである。ところが、1990年以降、日和見感染症の原因菌や、さしたる病原性をもたない細菌種が宿主細胞内から検出されるとの報告が相次いだのである。

細胞侵入性細菌は宿主・非免疫系細胞内に侵入し、免疫系からの回避と感染症の進行を図る。一方、細胞側も侵入してきた細菌を殺し分解する機能をもつ。この機能こそが自然免疫におけるメンブレントラフィックの役割である²⁾。メンブレントラフィックとは、細胞内の物質輸送ネットワークであり、細胞内外への物質輸送により、神経系や免疫系などの高次生体機能を支える。メンブレントラフィックの自然免疫機能としては、マクロファージによる細菌貪食がよく知られている。上皮細胞などの非貪食細胞でも、メンブレントラフィックのエンドサイトーシス経路 (細胞の消化系) を利用して細菌貪食を行い、対細菌戦の最前線として自然免疫に貢献している。一方、多数の細菌種は、エンドサイトーシスを利用して細胞内に侵入する。エンドサイトーシス経路に取り込まれることは、その後、リソソームの働きによって殺菌されることにつながるが、一部の細菌はエンドソーム膜を溶かして細胞質に逃れたり、エンドソームの性質を変化させてリソソームとの結

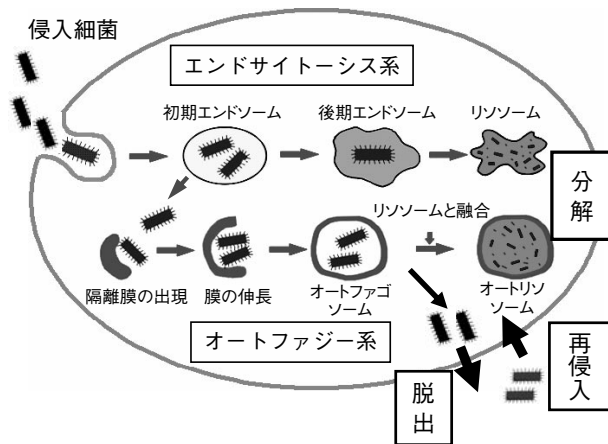


図1 細菌の細胞侵入とメンブレントラフィック

侵入細菌の細胞内挙動は一様ではない。リソソームで分解を受ける菌、細胞質に脱出する菌（細胞内寄生）、オートリソソームで分解を受ける菌、そして、リサイクリング経路などを利用して細胞外に脱出し、次の細胞に侵入する菌などがある。

合を阻害したり、リソソーム中の活性酸素に抵抗性を示すなどの手法で殺菌から逃れ、細胞内に感染する術を有している。以前は、エンドサイトーシス経路を突破して細胞質に逃れた菌を殺すのではないと考えられていた。しかし、2004年、われわれはオートファジー経路が細胞質に現れた細菌を捕獲・分解することを報告した³⁾。この発見以降、自然免疫・細胞生物研究に新たな分野が形成され、侵入者を殺そうとする細胞と、細胞側の機能を無力化し細胞内増殖や寄生を図ろうとする細菌との激しいせめぎ合いの様子が次第に明らかになってきた(図1)。

II. オートファジー (Autophagy)

オートファジーは、細胞が持っている、細胞内の

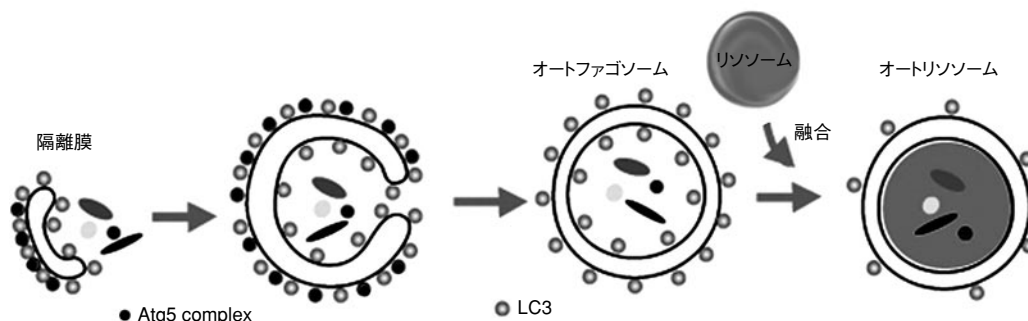


図2 オートファジーの模式図

細胞質内に隔離膜と呼ばれる膜構造が出現し、成長しながら細胞質やオルガネラを包み込んで閉じていく。最終的に消化酵素を含むリソソームが融合し、内容物が消化される。

タンパク質を分解するための仕組みの一つであり、自食とも呼ばれる (auto-はギリシャ語の「自分自身」を表し、phagyは「食べること」の意)⁴⁾。オートファジーが誘導されると、まず細胞質に、隔離膜(ファゴフォアとも呼ばれる)が形成され、細胞質の一部を包み囲むように伸展・成長し、最後に末端同士が融合する(図2)。こうして形成された直径およそ数十~数百nmの内膜・外膜から成る二重膜構造体をオートファゴソームと呼ぶ。次にオートファゴソームの外膜とリソソーム膜との融合によってオートリソソームとなる。オートリソソーム内では、リソソームの加水分解酵素群により、内膜と取り込まれた細胞質由来の物質が分解される。こうして、オートファジーは、細胞質の小器官やタンパク質を少しずつ分解・再利用し、細胞内の新陳代謝を促したり、異常なタンパク質の蓄積を防いだり、飢餓時にはある程度たくさん自己成分を壊して生存に最低限必要な栄養源とする。また、個体発生の過程でのプログラム細胞死や、ハンチントン病などの疾患の発生、細胞のがん化抑制にも関与することが知られている。

III. オートファジーに殺菌される細胞内侵入細菌

Rickettsia coronii (リケッチア)、*Mycobacterium tuberculosis* (結核菌) や Group A *Streptococcus* (A群レンサ球菌) などの細菌種は、エンドソーム系を利用し宿主細胞内に侵入し、その後、エンドソームから細胞質に脱出するものの、オートファジーにより捕獲され、殺菌されてしまう²⁾。

1. 溶血性 A 群レンサ球菌 (Group A *Streptococcus*)

1994年に「人食いバクテリア」として取り上げられて話題となった劇症型 A 群レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 感染症は、四肢の疼痛等から始まり、数十時間以内には手足の壊死、それに伴うショック、多臓器不全を併発し死に至る症状を呈し、死亡率は約 30% と細菌感染症の中でも高率である。しかし、A 群レンサ球菌による最も頻度の高い感染症は咽頭炎である。わが国で年間約 11 万人の咽頭炎患者の発生があり、その約大半は 4 歳から 9 歳の児童である。その他、扁桃炎、リウマチ熱、急性糸球体腎炎なども知られている⁵⁾。

A 群レンサ球菌感染症の発症には、本菌の宿主への付着・定着因子が重要であり、宿主細胞への付着・侵入には、菌体表層にある M タンパクや、フィブロネクチン結合タンパクなどの複数のタンパク成分や、ヒアルロン酸を含む夾膜が関与していることが知られている。A 群レンサ球菌は、細胞内に高頻度で侵入することが報告されているものの、他の細胞内寄生性細菌のように細胞内で増殖するという報告はなされていなかった。その理由はオートファジーにあった。

A 群レンサ球菌は細胞に付着した後、エンドソームに取り込まれ細胞侵入を果たす³⁾。そして、溶血毒素ストレプトリシン O により、エンドソーム膜を溶かして速やかに細胞質へと脱出し、エンドソーム

系による分解・消化を逃れる、しかし、細菌は細胞質内に現れたオートファゴソームの膜構造に覆われ、再度捕獲されてしまう (図 3)。A 群レンサ球菌はこの束縛からは逃れることができず、オートファゴソーム膜は細菌を次々と捕まえ巨大化し、やがてリソソームと融合し、内部の捕獲細菌はすべて消化される。オートファゴソーム形成に必要な Atg5 遺伝子を欠失させた細胞に A 群レンサ球菌を感染させたところ、オートファゴソームに囲まれる菌は全く観察されず、かつ正常細胞に比較して菌の分解が著しく抑制され、細胞内からは約 80 倍の菌が回収された。細胞内に侵入した A 群レンサ球菌の 90% 以上がオートファゴソーム様構造に取り込まれ、その後、その構造とリソソームの融合によって分解されるのである。

このオートファジーによる A 群レンサ球菌の捕獲は、菌体表層の細胞壁成分がオートファジーにより認識されることにより開始される。A 群レンサ球菌の細胞壁合成酵素である MurD、MurE のプロモーター領域変異株ではオートファジーによる認識が著しく阻害される。細胞質内の菌体成分認識分子である Nod-LRR ファミリー分子である Nalp4、Nalp10 分子が、細胞内の菌体細胞壁成分を認識してオートファジーが選択的に誘導されていることも明らかとなっている。細胞内侵入性の病原微生物にはオートファジーが大きく立ちはだかっていたのである⁶⁾。その後、種々の感染症の発症メカニズムにオートファジーが関与していることが報告された。

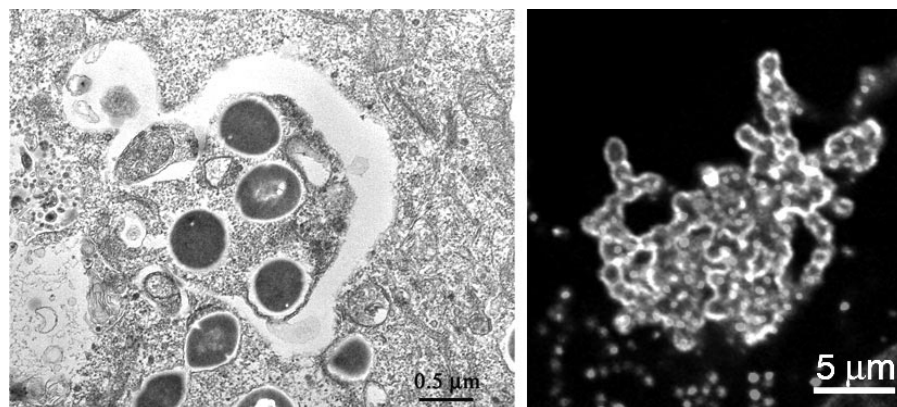


図 3 A 群レンサ球菌を捕獲するオートファゴソーム³⁾

- 左：細胞質に存在する A 群レンサ球菌を包み込もうとしているオートファジー隔離膜。
 右：凝集している菌 (球状のドット) をすっぽり包み込むように形成された巨大オートファゴソーム (GFP-LC3 で標識、白)。
 通常のオートファゴソームは直径約 1 μm であるため、異常に大きな隔離膜が形成されている。

2. 黄色ブドウ球菌

A群以外のレンサ球菌とブドウ球菌属の菌においても、細胞内侵入とオートファゴソームによる分解が起こるのかについても検討がなされている^{5,6)}。レンサ球菌属では、B群レンサ球菌、口腔内レンサ球菌に属する血清型の異なる20株について検討を加えたが、いずれの菌も上皮細胞には侵入性をほとんど示さず、オートファジーの誘導は認められなかった。次にグラム陽性菌の代表菌株である、ブドウ球菌属について同様の解析が行われた。ブドウ球菌は、主に *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌)、*S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌)、*S. saprophyticus* (腐性ブドウ球菌) に大別される。このうち、*S. epidermidis* (20株)、*S. saprophyticus* (5株) では、細胞内侵入性は認められなかった。しかし、黄色ブドウ球菌12株すべてで細胞内侵入性が認められ、いずれも巨大なオートファゴソーム内に菌が捕獲されていた。黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚、消化管内などの体表面に常在し、通常は無害であるが、皮膚の切創や刺創などに伴う化膿症や膿痂疹、

毛囊炎、セツ、癰、蜂巣炎など種々の皮膚軟部組織感染症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎などに至るまでさまざまな重症感染症の原因となる。この黄色ブドウ球菌も細胞内に侵入し、オートファジーのターゲットとなるようである。

Ⅳ. オートファジーに抵抗性をもつ細菌種

オートファジーによる攻撃から回避する術を獲得した細菌種も少なくない。*Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*、リステリア)、*Shigella flexneri* (*S. flexneri*、赤痢菌)、*Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*、類鼻疽菌) はオートファジーには殺菌されない⁷⁾。これらの細菌は、貪食細胞と非貪食細胞の両方に侵入可能で、侵入後早期にエンドソームを破り、細胞質へと脱出し、細胞質で増殖を果たす。オートファジーはこれらの細菌を撃退しようとするが、細菌はそれぞれ独自のメカニズムでこれを回避する(図4)。赤痢菌の場合は、菌表面のあるタンパク質がオートファジーの機構によって認識されるが、そのタンパク質を覆い隠し認識されない

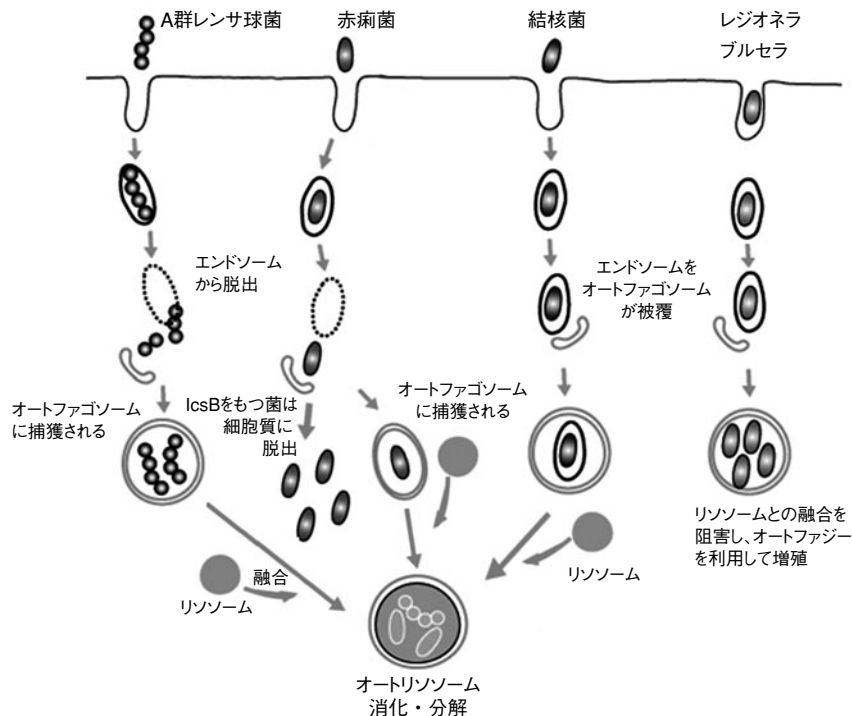


図4 細胞内侵入細菌とオートファジー

各細菌は、エンドサイトーシス系を利用して細胞内に侵入する。しかし、細胞内での運命は異なる。オートファジーに殺される細菌 (A群レンサ球菌)、オートファジーに殺される菌株と生き残る菌株がいる菌種 (赤痢菌)、エンドソームごとオートファジーに殺される菌 (結核菌)、そして、オートファジーを利用して細胞内増殖を果たす菌種 (レジオネラ、ブルセラ) もいる。

ようにする IcsB という病因因子を分泌する。したがって、IcsB を欠損する菌株は、オートファジーによって殺されてしまう。類鼻疽菌はビルレンス因子 BopA によってオートファジーを回避する。BopA は、IcsB と 23% の相同性を有するが、どのようにしてオートファジーを回避するかは不明である。

1. *L. monocytogenes* (リステリア)

リステリア属の細菌は、マクロファージのファゴソームに捕獲された後、内部からファゴソームを破壊して消化・殺菌を逃れ、細胞質内に出る。オートファジーは細胞質内に逃れた細菌を、再び捕えようとする⁸⁾。*L. monocytogenes* の培養マクロファージへの感染後 1 時間には、37% の菌がオートファゴソームのマーカーである LC3 陽性となる。LC3 陽性の菌はその後徐々に減り、感染後 4 時間には 13% のレベルに落ち着く。しかし、感染後 8 時間経過時点でも、オートファジーは活発であり、LC3 の増加状態が続く。ところが、感染 2 時間後には細胞内の *L. monocytogenes* は、細胞質で速やかに増殖を始める。*L. monocytogenes* は菌表面でのアクチン重合と自身が分泌するフォスホリパーゼをつかって、オートファジーを回避できるのである。マウス胎仔線維芽細胞 (MEF) を用いた実験では、感染 2 時間後以降の細胞内での細菌増殖は、野生型よりオートファジー不全 MEF (Atg5^{-/-}) の中のほうが速いが、8 時間後には両方の細胞内の菌数は同じになる。したがって、感染初期におけるオートファジーは、ある程度細菌増殖を抑制し得るものの、多くの菌はそれから逃れることができ、細胞質での生存に成功するのであろう。

培養細胞で見られた *L. monocytogenes* とオートファジーの相互作用が *in vivo* でも起こっているかははっきりとしない。最近、ショウジョウバエに本菌を感染させる実験で、オートファジーがハエ体内での菌増殖を抑制することが示された⁹⁾。培養細胞を用いた実験とは逆の結果である。RNAi によって Atg5 発現が抑制され、オートファジーが働かなくなったハエは、正常のハエより本菌感染に対して、より感受性が高くなるのである。ハエのペプチドグリカン認識タンパク質 (PGRP) のひとつである PGRP-LE は、細胞内でパターン認識受容体 (PRR) として機能し、オートファジーによる *L. monocytogenes* の

排除に貢献している。おそらく、この PGRP-LE を介した細胞内自然免疫発現機構による菌の認識が、ハエにおける抗菌オートファジーを誘導するのであろう。

2. *S. flexneri* (赤痢菌)

S. flexneri はヒトの腸管上皮細胞に感染し、細菌性赤痢を引き起こす。発展途上国では乳幼児を中心に年間一億人が細菌性赤痢に感染し、死者は数十万人にのぼる¹⁰⁾。汚染された食物や水とともに侵入した *S. flexneri* のほとんどは、胃酸による殺菌作用を受けながらも大部分生き残り、腸管内に到達する。腸管に到達した *S. flexneri* は、腸管上皮にあるパイエル板に近接する M 細胞 (絨毛が発達せず、リンパ球やマクロファージに異物の提示や受け渡しを行う細胞) に取り込まれ、これを介してマクロファージによって貪食される。しかし *S. flexneri* は、Ipa-B による caspase-1 の活性化を介してアポトーシスを誘導することによって、マクロファージによる殺菌から逃れて細胞外に脱出し、腸管の基底膜側に到達する。そこで赤痢菌は、腸管上皮細胞基底膜側に存在するインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ と結合して、細胞表面に接着する。そして、Ⅲ型分泌装置によりエンドサイトーシスを活性化して侵入する。Ⅲ型分泌装置とは、注射針のような装置であり、これを使って細菌は病原タンパク質 (Ipa と呼ばれるエフェクター) を宿主細胞の細胞質に注入する。注入されたエフェクターは、細胞骨格を構成するアクチンを再構成する作用を持っており、この作用によって赤痢菌が付着した周辺で細胞の形態が変化 (ラフリングと呼ばれる構造変化) して、付着した菌体周辺で偽足のような構造が形成される。この偽足様構造は上皮細胞のエンドサイトーシスを促進し、このエンドサイトーシスによって赤痢菌は上皮細胞内でエンドソームに囲まれた状態で細胞内に侵入する。細胞侵入直後はエンドソームに被覆されるものの脱出し、細胞質に移動する。そして、細胞質で増殖を果たしながら、アクチンロケットにより移動し、細胞外に脱出する。その後、隣接細胞に再侵入し、感染を拡大させている。*S. flexneri* はサルモネラなどとは異なり、腸管の内側 (管腔側、絨毛のある側) からは、ほとんど細胞内に侵入できない。赤痢菌が腸管上皮細胞に侵入するときには、一旦、腸管内から出てその外側

(基底膜側)から行われることが多い。これはインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ との接着が赤痢菌の細胞内侵入に必要であり、この分子が基底膜側のみ多く存在することが侵入が基底膜側から起こる理由だと考えられている。

赤痢菌感染において宿主細胞は赤痢菌の菌体表面にある VirG タンパク質をターゲット分子として認識し、VirG タンパク質がオートファジー関連タンパク質である Atg5 と直接結合することによって、オートファジーが誘導される。このことは細胞内に侵入した赤痢菌を宿主細胞が選択的に認識し、自然免疫機構として働くオートファジーが排除しようとすることを示している。それに対して、赤痢菌は IcsB というタンパク質を分泌し、IcsB タンパク質が Atg5 と VirG タンパク質との結合を競合的に阻害することによって、オートファジーによる菌体の認識および殺菌を回避している¹⁰⁾。

V. オートファジーを利用して増殖する細菌種

オートファジーに抵抗性をもち、回避するどころか、オートファジーを“乗っ取る”細菌もいる⁷⁾。*Brucella abortus* (ウシ流産菌)はオートファゴソームの膜構造がリソソームと融合するのを阻止し、*Legionella pneumophila* (レジオネラ)、*Coxiella burnetii* (コクシエラ)、*Anaplasma phagocytophilum* (アナプラズマ)はオートファゴソームの膜構造がリソソームと融合するのを遅延させ、オートファゴソームを増殖の場所として利用している。なぜなら、オートファゴソームは細胞内の不要成分を分解する働きがあるため、この膜の中にはタンパク質などの栄養成分が存在する。細菌は、オートファゴソームとリソソームとの融合を阻害して、自らの分解を避け、オートファゴソーム内の栄養成分を利用して増殖する。その他に、*Chlamydia trachomatis* (クラミジア)、*Francisella tularensis* (野兎病菌)、*Vibrio parahaemolyticus* (腸炎ビブリオ)、*Yersinia pestis* (ペスト菌)などの細菌種もオートファジーを乗っ取ることができる。歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* もオートファジー内で増殖すると報告されたが、増殖期間は感染後数時間に限定されるようである。

1. *B. abortus* (ウシ流産菌)

B. abortus は、動物を介してヒトに感染する人獣共通病原体である。*B. abortus* は動物に感染すると乳腺・子宮で特によく増殖し、妊娠していると流産を引き起こす¹¹⁾。感染した動物の乳房・子宮から菌を排菌する。本菌がヒトに感染するのは、感染動物や汚染された排泄物、分泌物の接触により皮膚や粘膜などの小さな傷、結膜などから感染する。畜産業にかかわる職業従事者が感染した例が多い。かつてはミルクによる感染が多かったが、加熱処理により改善されている。またヒトからヒトへの感染は稀である。

B. abortus の侵入は、細胞表層のレセプターへの刺激により、細胞骨格を構成するアクチンを再構成させ、この偽足様構造物の形成を誘導し、エンドサイトーシスを促進させエンドソームに囲まれた状態で細胞に侵入する。*B. abortus* の細胞内局在は、エンドソームマーカーと共局在を示しながらもオートファゴソームマーカーの LC3 と共局在することから、*B. abortus* を内包するエンドソームごとオートファゴソームが取り囲んでいると推測される¹²⁾。この後、*B. abortus* は *bvrS*、*bvrR* といった遺伝子産物を利用してリソソームとの融合を阻害して、オートファゴソーム内で増殖する。実際、細胞を飢餓状態に置き、オートファジーを誘導すると細胞内菌数が増加する。一方、オートファジー阻害剤 (ワルトマニン) の添加により、細胞内生菌数は減少する。しかし、長期間にわたる増殖が可能かどうかは未だ不明であり、今後のさらなる研究が待たれる。

2. *P. gingivalis* (歯周病菌)

P. gingivalis もエンドサイトーシスを利用する細菌種のひとつである。この歯周病菌も、オートファゴソームとリソソームの融合を阻害し、膜の中の栄養を利用して、オートファゴソーム内で生き続けるという報告がなされた¹²⁾。しかし、その後の他の研究者による培養細胞を用いた実験の結果、*P. gingivalis* は細胞内で2日程は生きているが、2日を超えての生存は確認されなかった¹⁾。さらに、血管内皮細胞に侵入した *P. gingivalis* の90%以上はリソソームに運ばれ、オートファゴソームに移送される菌数は限定されているとされた。歯肉上皮細胞内に

侵入した *P. gingivalis* の約半数は、エンドソームからリソソームへ、あるいはオートファゴソームへ移送される。リソソームでの分解は数時間以内に完了するが、オートリソソームに捕獲された細菌は、侵入後3時間程度までオートファゴソーム内で増殖し、オートファゴソームがリソソームとオートリソソームとなつてからは分解を受け始めるが、完全に分解されるには、およそ24時間を要する。細胞は長時間の消化作業へのため疲弊するが、それによつてどのような障害を受けているかは明確ではない。一方、分解を受けなかった生菌は、初期エンドソームからリサイクリング経路を利用して細胞外に脱出、さらに周囲の細胞に再侵入する。この経路を利用することにより、*P. gingivalis* はひとつの細胞内にとどまることなく、次から次へと侵入細胞を替え、組織内感染拡大を果たしていると考えられる¹³⁾。

おわりに

多種多様な細菌種が宿主細胞内に侵入している。われわれの体の恒常性を保つため、細胞と細菌は常に戦いを継続しているに違いない。この戦いにオートファジーが関与していることが明らかとなつて、まだ10年も経過していない。エンドソーム系とオートファジー系といった、メンブレントラフィックの消化分解系をどのように細胞が駆使しているのだろうか。全貌の解明が待たれる。

文 献

- 1) Amano A, Furuta N, Tsuda K. Host membrane trafficking for conveyance of intracellular oral pathogens. *Periodontol* 2000, **52** : 84-93, 2010.
- 2) Amano A, Nakagawa I, Yoshimori T. Autophagy in innate immunity against intracellular bacteria. *J Biochem*, **140** : 161-166, 2006.
- 3) Nakagawa I, Amano A *et al.* Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science*, **306** : 1037-1040, 2004.
- 4) Yoshimori T. Autophagy : a regulated bulk degradation process inside cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **313** : 453-458, 2004
- 5) Yoshimori T, Amano A. Group A *Streptococcus*. A loser in the battle with autophagy. *Curr Top Microbiol Immunol*, **335** : 217-226, 2009.
- 6) 中川一路. 細菌感染とオートファジー. 蛋白質核酸酵素, **54** : 1002-1008, 2009.
- 7) Deretic V. Autophagy in infection. *Curr Opin Cell Biol*, **22** : 252-262, 2010.
- 8) Birmingham CL, Canadien V *et al.* *Listeria monocytogenes* evades killing by autophagy during colonization of host cells. *Autophagy*, **3** : 442-451, 2007.
- 9) Yano T, Mita S *et al.* Autophagic control of listeria through intracellular innate immune recognition in drosophila. *Nat Immunol*, **9** : 908-916, 2008.
- 10) Ogawa M, Sasakawa C. Shigella and autophagy. *Autophagy*, **2** : 171-174, 2006.
- 11) Ficht TA, Kahl-McDonagh MM, Arenas-Gamboa AM, Rice-Ficht AC. Brucellosis : the case for live, attenuated vaccines. *Vaccine*, **27** : 40-43, 2009.
- 12) Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Bacterial interactions with the autophagic pathway. *Cell Microbiol*, **4** : 1-10, 2002.
- 13) Takeuchi H, Furuta N, Morisaki I, Amano A. Exit of intracellular *Porphyromonas gingivalis* from gingival epithelial cells is mediated by endocytic recycling pathway. *Cell Microbiol*, **13** : 677-691, 2011.