ネズミチフス菌ファージの腸炎菌感染

服 部 保 樹*

YASUKI HATTORI: INFECTION OF SALMONELLA ENTERITIDIS
WITH PHAGES FROM SALMONELLA TYPHIMURIUM

〔受稿 9月28日 1960〕

序

著者の教室では腸炎菌のマウス感染による実験チフス症の研究が多年にわたり行われているが、本論文において報告する研究も、腸炎菌の毒力を遺伝学的に追求する目的をもつて始められたものである。すなわち、その方法の一つとして、腸炎菌の強毒株から弱毒株へ毒力を導入 (transduction: Zinder and Lederberg, 1952) によつて伝えることを計画したのであるが、そのために必要なテンプレート・ファージの分離に容易に成功しなかつたのであつた。ところがネズミチフス菌のある株の放出するテンプレート・ファージが非常に低い e. o. p. で腸炎菌に感染し、ブラックを形成することを見出し、このブラックから分離したファージは腸炎菌とネズミチフス菌とにほぼ等しい e. o. p. をもつことがわかつた。このファージを腸炎菌でくりかえしふやしても、あまり高い titer が得られないために、導入、ことに毒力の導入の実験には不適当と考えられたので、ネズミチフス菌でふやしたファージをいきなり腸炎菌に感染させて栄養要求性に関する導入をこころみたところ、上にのべたように e. o. p. は非常に低いにもかかわらず、高い頻度で導入を認めることができた。

そこで導入が行われる以上、感染が成立していると考えられるのであるが、それにもかかわらず溶菌が極めて低い頻度にはしか見られないのは、いかなる理由によるのであろうか。この点を検討した結果をここに報告したいと思う。

材 料 と 方 法

菌株: 腸炎菌 (*Salmonella enteritidis*) No. 11株 (教室保存)、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhim-*

urium) variant Copenhagen S-12株 (北里研究所合田博士から分与され分与された)、および LT-2株 (Carnegie 研究所 Demerec 博士から分与された)。No. 11株はO抗原 [9, 12] をもち、S-12株はO抗原 [1, 4, 12] を、LT-2株は [4, 5, 12] をもつ。

導入の実験には LT-2 株に由来する栄養素要求変異株 (auxotroph) meth-6 (meth⁻) および try D-10 (try⁻) と No. 11株から得られた栄養素要求変異株 E-19 (his⁻), E-49 (lys⁻) を recipient として使用した。LT-2 の変異株は Demerec 博士から分与されたものであり、No. 11の変異株は著者の教室の徐芝博士がペニシリン・スクリーニング法により分離したものである。

ファージ株: P-22 およびその virulent mutant H-4 および H-5 (すべて Demerec 博士から分与されたもの)。また、著者は S-12株が溶原株であることを見出し、この株から分離したテンプレート・ファージを S-12 ファージと名づけて使用した。

培地: 普通ブイヨンおよび普通寒天培地 (ともに pH 7.4)。Davis and Mingioli (1950) の minimal medium。

ファージの titration: Adams (1950) の方法によつた。

ファージの増強: 菌をブイヨンに接種して、37°C で rotary shaker で軽く振りながら培養し、その対数増殖期においてファージを加え、なるべく高い titer を得るようにつとめた。適当な時期に遠心沈澱 (4,000 回転30分) によつて菌体を除き、上清にクロロフォルムを加えたものをファージ液として使用した。

溶原化の方法: P-22 ファージの原液に、ブイヨンで色々に稀釈した菌液を等量加え、37°C で20分間振つた後、その 0.1ml を寒天平板の表面にぬり、1夜培

* 慶応義塾大学医学部細菌学教室 (指導 牛場大蔵教授)

養後生じたコロニーについて溶原性を検査した。

溶原性の検査方法：P-22 ファージの virulent mutant である H-5 ファージの高い titer (約 10^{11} /ml) のもの 0.2ml を寒天平板の表面にぬつておき、その上に検査すべき菌を劃線し、ファージをぬつてない対照の平板にも同様に劃線して、1夜培養後、対照に比較して全く溶菌されないものを溶原性とし、これについてはさらにブイヨン培養上清について、ファージ産生をしらべた。

ファージ吸着能の検査方法：Adams (1959) の方法にしたがつた。すなわち、約 10^8 /mlの対数増殖期の菌液（あらかじめ作製した生菌数——比濁曲線で混濁度から生菌数をする）に約 10^8 /mlのファージ液を加え、37℃で軽く振り、5分毎に0.1mlの材料をとり、直ちにクロロフォルム含有生理食塩水10mlに加えてよくまぜる。この材料について遊離ファージの数をしらべた。

ファージの一段階増殖実験：Adams (1959) の方法にしたがつた。但し、抗ファージ血清の使用を省略した、いわゆる preliminary の方法を用いた。

導入の方法：Demerec et al. (1956) の方法によつた。abortive transduction の検出には Ozeki (1956) の方法を用いた。

O (1) 抗原の検出法：O (1) 血清（著者の教室の深沢学士が作ったもの）を用いてスライド凝集反応により O (1) 抗原を検出した。ファージ感染後速やかに出現する O (1) 抗原は、Uetake et al. (1958) の方法によつて検出した。

成 績

ネズミチフス菌 LT-2 株又は腸炎菌 No. 11株でふやしたファージのLT-2株および No. 11株での e. o. p.

結果の一部を第1表に示したが、この表に見られる様に、P-22, H-5, H-4, S-12, 何れのファージも、LT-2 でふやしてから、LT-2. No. 11 で titration を行くと、No. 11での e. o. p. は LT-2 に比して約 10^{-4} にすぎないことがわかつた。次にこれらのファージを No. 11でふやすと、その e. o. p. は LT-2. No. 11の間で著しい差を認めなくなつた。

この結果は Hershey (1946) の発見した宿主域変異 (host-range mutation) 又は Luria (1953) および Bertani and Weigle (1953) の発見した宿主依存変異 (host-induced modification) ないしは host-con-

trolled variation) の何れかによつて生じたファージ粒子が、No. 11株でふえるためと考えられる。

TABLE 1. Efficiency of plating of phage P-22 and phage S-12 grown on *Salmonella typhimurium* strain LT-2 and *Salmonella enteritidis* strain No. 11

Phage stock	e.o.p. on / e. o. p. on LT-2 No. 11
P-22 from LT-2 (No. 1)	1.0×10^{-4}
P-22 from LT-2 (No. 2)	1.2×10^{-4}
P-22 from LT-2 (No. 3)	2.1×10^{-5}
P-22 from No. 11 (No. 1)	3.3×10^0
P-22 from No. 11 (No. 2)	3.7×10^0
P-22 from No. 11 (No. 3)	3.7×10^0
S-12 from LT-2 (No. 1)	4.3×10^{-4}
S-12 from LT-2 (No. 2)	3.3×10^{-4}
S-12 from No. 11	1.8×10^0
H-5 from LT-2	1.8×10^{-4}
H-5 from No. 11 (No. 1)	3.5×10^0
H-5 from No. 11 (No. 2)	3.9×10^0
H-4 from LT-2 (No. 1)	2.5×10^{-4}
H-4 from LT-2 (No. 2)	1.2×10^{-4}
H-4 from No. 11	1.3×10^0

ネズミチフス菌 LT-2株又は腸炎菌 No. 11株でふやしたファージによる LT-2株および No. 11株での導入

P-22 ファージによる導入実験の結果の一部を第2表に示した。LT-2株でふやしたファージの titer が高かつたので、transductant の頻度が高かつたのは当然であるが、この表で注目されるのは LT-2 株でふやしたファージで No. 11株の栄養要素変異株を recipient として導入を行つた場合、e. o. p. は上述の如く低いにもかかわらず、導入の頻度が低くないことである。このことは transductant の数と、No. 11での e. o. p. をもとにして計算したファージ titer との比によつて明らかに示すことができる。すなわち、LT-2株でふやしたファージの titration を No. 11株で行つたときに生じたブラックの数が、No. 11株に対する有効な導入の頻度を示すものとすれば、数百分の一というおどろくべき高い頻度で導入が行われることになる。

しかしこのファージを No. 11原株でふやすと、LT-2, No. 11何れの株に対しても、導入の頻度がほぼ等しくなり、数百分の一という様な高い頻度は得られなくなつた。そこで LT-2 株でふやしたファージ液の中に含

TABLE 2. Transduction in *Salmonella typhimurium* strain LT-2 and *Salmonella enteritidis* strain No. 11 with phage P-22 grown on either LT-2 or No. 11

Recipient	Transductants with			Transductants per phage calculated from e. o. p.			
	Phage P-22 from LT-2 ①	Phage P-22 from No. 11 ②	Control with no phage	on LT-2		on No. 11	
				①	②	①	②
E-19 (No. 11, his ⁻)	1982	6	0	$1/1.7 \times 10^6$	$1/1.3 \times 10^7$	1/165	$1/4 \times 10^6$
E-40 (No. 11, lys ⁻)	76	4	0	$1/7 \times 10^6$	$1/7 \times 10^4$	1/700	$1/2.2 \times 10^4$
Meth-6 (LT-2, meth ⁻)	180	0	0	$1/3 \times 10^7$	0	$1/6.7 \times 10^2$	0
Try D-10 (LT-2, try ⁻)	503	1	0	$1/1.1 \times 10^7$	$1/2.2 \times 10^6$	$1/2.4 \times 10^2$	$1/4.5 \times 10^6$

Titer of phage P-22 from LT-2: $\begin{cases} 1.5 \times 10^9/\text{ml} & \text{on LT-2} \\ 4.7 \times 10^8/\text{ml} & \text{on No. 11} \end{cases}$

Titer of phage P-22 from No. 11: $\begin{cases} 6.6 \times 10^{10}/\text{ml} & \text{on LT-2} \\ 6.6 \times 10^6/\text{ml} & \text{on No. 11} \end{cases}$

TABLE 3. Frequency of lysogenization of *Salmonella typhimurium* strain LT-2 and *Salmonella enteritidis* strain No. 11 with phage P-22 grown on either LT-2 or No. 11

Strains of bacteria and phages	Frequency of lysogenization	Strains of bacteria and phages	Frequency of lysogenization
LT-2, 10^0 + phage P-22 from No. 11	1/10	LT-2, 10^0 + phage P-22 from LT-2	9/10
LT-2, 10^{-1} + phage P-22 from No. 11	3/10	LT-2, 10^{-1} + phage P-22 from LT-2	9/10
LT-2, 10^{-2} + phage P-22 from No. 11	5/10	LT-2, 10^{-2} + phage P-22 from LT-2	10/10
LT-2, 10^{-3} + phage P-22 from No. 11	10/10	LT-2, 10^{-3} + phage P-22 from LT-2	10/10
Total	19/40	Total	38/40
LT-2, 10^0 (Control)	0/10	LT-2, 10^0 (Control)	0/10
No. 11, 10^0 + phage P-22 from No. 11	0/10	No. 11, 10^0 + phage P-22 from LT-2	0/10
No. 11, 10^{-1} + phage P-22 from No. 11	0/10	No. 11, 10^{-1} + phage P-22 from LT-2	0/10
No. 11, 10^{-2} + phage P-22 from No. 11	0/10	No. 11, 10^{-2} + phage P-22 from LT-2	0/10
No. 11, 10^{-3} + phage P-22 from No. 11	1/10	No. 11, 10^{-3} + phage P-22 from LT-2	0/10
Total	1/40	Total	0/40
No. 11, 10^0 (Control)	0/10	No. 11, 10^0 (Control)	0/10

Titer of phage P-22 from No. 11: $\begin{cases} 1.5 \times 10^9/\text{ml} & \text{on No. 11} \\ 4.7 \times 10^8/\text{ml} & \text{on LT-2} \end{cases}$

Titer of phage P-22 from LT-2: $\begin{cases} 2.4 \times 10^6/\text{ml} & \text{on No. 11} \\ 1.1 \times 10^{11}/\text{ml} & \text{on LT-2} \end{cases}$

まれる少数の特定のファージ粒子 (約 1 万分の 1) のみが No. 11 株に感染してブラックをつくり, また高頻度の導入を行うと考えるよりは, すべてまたは大部分のファージ粒子が No. 11 株にも感染するが, 溶菌にいたらないという可能性の方が大きいと考えられる。

ブラックを生じないという場合には, ファージの感染が全くおきないか, または感染はおきても溶菌にいたらないかの何れかであるが, この場合は後の可能性が考えられるわけである。導入は最初 Zinder and Lederberg (1952) が述べた様に, ファージによつて宿

主細菌の遺伝子が相手の菌に運びこまれる現象であるから、導入はとりもなおさずファージ感染のあつたことを意味すると考えられる。

以上の結果とほぼ同じ結果が S-12 ファージについても得られたが、その詳細は省略する。

第2表には、complete transduction の結果のみを示したが、abortive transductionについても観察を行った。abortive transductant は minimal agar の上で極めて微小なコロニーとして認められ、Ozeki (1956) がのべている様に、minimal agar の上に何回くりかえして分離しても、毎回1ヶの微小なコロニーのみを生じた。abortive transductant は donor と phage の何れの組み合わせにおいても、complete transductant の5～10倍の数が認められた。

ネズミチフス菌 LT-2 株又は腸炎菌 No. 11 株でふやしたファージによる LT-2 株および No. 11 株の溶原化

溶原化の頻度は第3表に示す如く、LT-2 株は LT-2 株、No. 11 株の何れでふやしたファージによつても溶原化されやすいが、No. 11 株は溶原化されにくく、ことに LT-2 株でふやしたファージによつては、しらべた範囲で溶原化が全く認められなかつた。この表中、No. 11 株でふやしたファージによる LT-2 株の溶原化の頻度が、LT-2 株でふやしたファージによる溶原化の頻度に比し若干低いのは、使用した No. 11 株でふやしたファージの titer が低かつたためであろう。

以上の様に導入の実験から、LT-2 株でふやしたファージは No. 11 株に感染はするが溶菌にいたらないために e. o. p. が低いことが想像されたが、溶原化の実験では、感染が高い頻度でおきているという積極的な証拠は得られなかつたわけである。そこで次の実験を行った。

ネズミチフス菌 LT-2 株又は腸炎菌 No. 11 株でふやしたファージを LT-2 株および No. 11 株に加えたときの O (1) 抗原の生成

サルモネラにおいては、テンペレート・ファージの感染が、新しい O 抗原の生成をひきおこすことが知られている (Iseki and Sakai, 1953: Uetake *et al.* 1955)。P-22 ファージは O (1) 抗原の生成をひきおこし (Zinder, 1957), Iseki and Kashiwagi (1955) のいう iota ファージの1種と考えられる。著者のシステムにおいて、LT-2 株又は No. 11 株でふやしたファージを LT-2 株および No. 11 株に合わせた場合、O (1) 抗原が生成されるかどうかを、Uetake *et al.*

(1958) の方法で検討したところ、何れの菌とファージの組み合わせにおいても O (1) 抗原の生成が見られ、O (1) 血清により強く凝集することがわかつた。同様の結果は P-22 ファージの virulent mutant である H-5 ファージによつても得られた。

ファージによる抗原変換ファージの genome そのものによつてひきおこされると考えられている (Iseki and Sakai, 1953) ので、LT-2 株でふやしたファージが No. 11 株において高頻度に O (1) 抗原の生成をひきおこすことは、高頻度に感染がおきていることを示すと考えざるを得ない。

次にこの様にファージの感染をうけて、O (1) 抗原を生成する様になつた No. 11 株の細胞を分離培養して、各コロニーについて O (1) 抗原をしらべると、すでに分離第1代において O (1) 抗原が全く認められなくなる。すなわち、No. 11 株に LT-2 株でふやしたファージを感染させた際の O (1) 抗原の生成は一過性であることがわかる。この際 Stocker (1958) が認めた様に、プロファージが存在している細胞で O (1) 抗原が一過性に生成されたり、されなくなつたりする、いわゆる、form variation が関係しているかどうかをしらべるために、分離をくりかえして、各コロニーについて O (1) 抗原の有無をしらべたところ、全く O (1) 抗原を証明できなかつた。

これに反して、溶原化された No. 11 株においては、Stocker (1958) の認めた form variation に相当する現象が認められ、継代によつて O (1) 抗原の出没が見られた。

ネズミチフス菌 LT-2 株でふやしたファージ液に含まれ、腸炎菌 No. 11 株でブラックをつくるファージ粒子の本体

ネズミチフス菌 LT-2 株でふやしたファージ液に、約 10^{-4} の頻度で含まれ、No. 11 株でブラックを作るファージ粒子の本体については、上にものべた様に宿主域変異か、又は宿主依存変異の何れかであると考えられる。宿主依存変異は Luria (1953) および Bertani and Weigle (1953) がのべている様に、ファージの genome には変化がなく、ファージが宿主細胞でふえる間に現象型恐らく protein 部分が変化するもので、一度もとの細胞でふやすと、完全にもとのファージに戻るものである。第1表に示した結果は、一見宿主依存変異を示唆する様であるが、No. 11 株でふやしたファージを LT-2 株がふやした場合、単に one cycle のみでなく、多くの増殖の cycle をくりかえし

たものである。したがってその間に selection が行われる可能性が十分に考えられる。そこで宿主依存変異であるか、又は宿主域変異であるかをきめるためには、No. 11株でふやしたファージを LT-2 株で one cycle のみふやして、そのファージについて性質をしらなければならない。

その目的で、実験材料として H-5 ファージを使用して次の実験を行った。まづ LT-2 株でふやした H-5 ファージ (10^8 /ml) に、No. 11 株のブイオン培養 (約 5×10^8 /ml) の同量を加え、 37°C で 20 分間振盪して吸着せしめる。直ちに氷冷し、冷やしながらか遠心沈澱によりブイオンで 3 回洗滌して、遊離ファージを除いた。沈澱をブイオンに浮遊させ、LT-2 株および No. 11 株を用いて infective center をしらべた。

その結果は LT-2 株と No. 11 株との間で、e. o. p. に大差を認めず、LT-2 での e. o. p./No. 11 での e. o. p. = 1/20 であった。したがって No. 11 株でふやしたファージを LT-2 株で one cycle のみふやしても、もとの LT-2 株でふやしたファージと同じ性質には復帰しなかつたわけで、宿主依存変異ではなくて、宿主域変異であると考えられる。

そこで、次にこの宿主域変異株ファージが e. o. p. 以外の点において、もとのファージと異なるところがあるかどうかをしらべた。

吸着実験

結果は第 4 表に示す如くで、何れのファージと菌の組み合わせにおいても大差を認めなかつた。

TABLE 4. Adsorption of phage P-22 grown on either *Salmonella typhimurium* strain LT-2 or *Salmonella enteritidis* strain No. 11 onto LT-2 and No. 11

Phage stock	Strain	Phage adsorbed (%)		
		5'	10'	20'
P-22 from LT-2	No. 11	85.7	90.1	90.8
P-22 from LT-2	LT-2	87.7	89.2	89.1
P-22 from No. 11	No. 11	81.6	85.2	87.5
P-22 from No. 11	LT-2	79.2	84.8	88.1

Titer of phage P-22 from LT-2: 1.8×10^7 /ml

Titer of phage P-22 from No. 11: 1.0×10^7 /ml

一段増殖実験

第 1 図に示す如く、何れのファージと菌の組み合わ

せにおいても大差を認めない。又、burst size は第 5 表の如くで、若干の差が見られるが、これらの差が有意であるかどうかについては結論できない。

しかしこれらの差が有意のものとなれば、上に述べた selection の説明がこれによつて可能となるわけである。なお、LT-2 株でふやしたファージを No. 11 株に感染させた場合は、e. o. p. が非常に低いので、一段増殖実験を正確に行うことはできない。

Titer of phage P-22 from LT-2: 1.7×10^8 /ml
Titer of phage P-22 from No. 11: 2.0×10^8 /ml

Fig. 1 One-step growth curve of phage P-22 grown on either *Salmonella typhimurium* strain LT-2 or *Salmonella enteritidis* strain No. 11

TABLE 5. Burst size of phage P-22 grown on either *Salmonella typhimurium* strain LT-2 or *Salmonella enteritidis* strain No. 11

Phage stock	Strain	Burst size
P-22 from LT-2	LT-2	870
P-22 from No. 11	LT-2	659
P-22 from No. 11	No. 11	764

Titer of phage P-22 from LT-2: 1.7×10^8 /ml

Titer of phage P-22 from No. 11: 2.0×10^8 /ml

考 察

以上の実験は、序においてのべた様に、偶然の機会から始められたものであるが、ネズミチフス菌 LT-2 株でふやした P-22 ファージまたは、S-12 ファージに

は、約 10^{-4} の頻度で No. 11株でブラックをつくるファージ粒子が含まれることがわかった。その他の大多数のファージ粒子は、No. 11株にも感染はするが、溶菌にも溶原化にもいたらないと考えられる。感染がおきていることは、導入がかなりの頻度に見られることによつて推定され、さらに O (1) 抗原の生成が高頻度に認められることから結論される。又、LT-2株でふやしたファージ中に含まれ、No. 11株でブラックをつくるファージ粒子は、LT-2株で one cycle ふやしても、もとのファージと同じ e. o. p. を示す様にならないので、宿主依存変異ではなくて、宿主域変異と考えられる。この宿主域変異株ファージは、もとの野生型ファージと比して、LT-2株、No. 11株に対する e. o. p. が異なる他は、吸着能、潜伏期、burst size などには著しい差が認められなかつた。

Zinder (1953) は P-22 ファージがネズミチフス菌を宿主としたときに、宿主依存変異をおこして *Salmonella gallinarum* の e. o. p. が低くなることをのべ、このときにも導入が行われるとのべているが、彼の結果は Luria (1953) によつて簡単に引用されているもので、詳細は報告されていない。この場合、宿主域変異か宿主依存変異かの検討がなされたかどうか不明である。

LT-2株でふやした野生型ファージが No. 11株に感染するにもかかわらず、溶菌ないしは溶原化にいたらないのは、いかなる理由によるものであろうか。ファージの感染の際には、宿主細胞に注入されるのは、主にファージの DNA であり (Hershey and Chase, 1952)、又極く微量の蛋白質も同時に注入されることがわかっている (Mahler and Fraser, 1959)。しかもこの微量の蛋白質がファージ感染の成立において重要な役割を演ずることが知られている (Mahler and Fraesr, 1959; 木方ら, 1959)。著者の実験により、野生型ファージが No. 11株でふえる様になるのは宿主域変異であることがわかつたので、この際は特に上述の微量蛋白質の役割に注目する必要はないかも知れない。

野生型ファージの No. 11株感染の場合、vegetative multiplication が全くおこなわれないかどうかについて考えて見たい。導入が行われるためには特に vegetative multiplication を必要としないと考えられる (Bertani, 1958) が、溶原化の成立には vegetative multiplication が一般に先行するとされる (Luria et al., 1958)。著者の野生型ファージの No. 11株感染の場合は、恐らく vegetative multiplication が全くお

きていないのではあるまいか。最近中川 (1960) らによつて、サルモネラ E₂ 群の *S. selandia*, *S. Kinshasa* および *Escherichia freundii* が ϵ^{34} ファージを吸着し、核酸の注入をうけるが、殺菌も溶菌も溶原化もおこさないにもかかわらず、核酸の注入をうけた細胞は一過性に抗原34を生成することを報告したが、著者の報告した現象はこれに類似したものと考えられる。

Uetake et al. (1958) はテンプレート・ファージの virulent mutant の感染によつても、溶菌に先立つて新しい抗原の生成がおこることを報告したが、著者の実験においても P-22 の virulent mutant である H-4, H-5 ファージにおいても、O (1) 抗原の生成が見られた。しかし、著者のシステムで LT-2株でふやしたファージを No. 11株に感染させた場合は、これら virulent mutant の感染によつても、溶菌がおきないのであるから、Uetake et al. (1958) の報告とはやや異なるわけであり、LT-2株でふやしたファージを LT-2株に感染させた場合が、Uetake et al. (1958) の報告に相当するわけである。

総 括

ネズミチフス菌 LT-2株でふやした P-22 ファージおよび S-12 ファージは、腸炎菌 No. 11株に対して約 10^{-4} の e. o. p. をもつにもかかわらず、導入の頻度は LT-2株、No. 11株の何れを recipient にしてもほぼ等しいことがわかつた。大多数のファージ粒子は No. 11株で溶菌をおこさないのみならず、溶原化もおこさない。しかし、O (1) 抗原の生成は高い頻度で認められるので、感染はおこなわれると考えられる。LT-2株でふえたファージのうち、No. 11株に溶菌ないしは溶原化をひきおこすファージ粒子は宿主依存変異ではなくて、宿主域変異株であると考えられる。

謝 辞

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導及び御校閲を賜った恩師牛場大蔵教授に深甚の謝意を捧げる。また終始多大なる御援助を頂いた渡辺力講師その他教職員各位に深く感謝する。

文 献

- 1) Adams, M. H.: Methods of study of bacterial viruses. Methods of Medical Research (I. H. Comroe, editor), Chicago, The Year Book Publishers, 2, 1, 1950.
- 2) Adams, M. H.: Bacteriophages. Interscience Publishers, New York-London, 1959.
- 3) Bertani, G., and Weigle,

- J. J.: Host-controlled variation in bacterial viruses. *J. Bacteriol.*, **65**, 113~121, 1953. 4) Bertani, G.: Lysogeny. *Advances in Virus Research.*, **5**, 151-193, 1958. 5) Davis, B. D., and Mingioli, E. S.: Mutants of *Escherichia coli* requiring methionine or vitamin B₁₂. *J. Bacteriol.*, **60**, 17-28, 1950. 6) Demerec, M. *et al.*: Genetic studies with bacteria (Carnegie Institution of Washington Publication 612), 1956. 7) Hershey, A. D.: Spontaneous mutants in bacterial viruses. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **11**, 67-76, 1946. 8) Hershey, A. D., and Chase, M.: Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.*, **36**, 39-56, 1952. 9) Mahler, H. R., and Fraser, D.: Studies in partially resolved bacteriophage-host systems IV. Some properties of the protoplast-infecting agent derived from T2 bacteriophage. *Virology*, **8**, 401~424, 1959. 10) Iseki, S., and Sakai, T.: Artificial transformation of O antigens in *Salmonella* E group. II. Antigen-transforming factor in bacilli of subgroup E2. *Proc. Japan Acad.*, **29**, 127-131, 1953. 11) Iseki, S., and Kashiwagi, K.: Induction of somatic antigen 1 by bacteriophage in *Salmonella* B group. *Proc. Japan Acad.*, **31**, 558-563, 1955. 12) 木方行郎, 春名一郎, 渡辺格: プロトプラスト-T2-DNA系に於けるファージ増殖の2, 3の問題について. *Virus*, **10**, 203, 1960. 13) Luria, S. E.: Host-induced modifications of viruses. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **18**, 237-244, 1953. 14) Luria, S. E., Fraser, D. K., J. N., and Burrows, J. W.: Lysogenization, transduction, and genetic recombination in bacteria. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **23**, 71-82, 1958. 15) 中川昭久, 内田孝宏, 植竹久雄, 牧野利一: 溶菌も溶原化も起さぬファージ感染. *Virus*, **10**, 274-279, 1960. 16) Ozeki, H.: Abortive transduction in purine-requiring mutants of *Salmonella typhimurium*. Genetic studies with bacteria (Carnegie Institution of Washington Publication 612), 97-106, 1956. 17) Stocker, B. A. D.: Lysogenic conversion by the A phages of *Salmonella typhimurium*. *J. Gen. Microbiol.*, **18**, ix, 1958. 18) Uetake, H., Nakagawa, T., and Akiba, T.: The relationship of bacteriophage to antigenic changes in group E salmonellas. *J. Bacteriol.*, **69**, 571-579, 1955. 19) Uetake, H., Luria, S. E., and Burrows, J. W.: Conversion of somatic antigens in *Salmonella* by phage infection leading to lysis or lysogeny. *Virology*, **5**, 68-91, 1958. 20) Zinder, N. D., and Lederberg, J.: Genetic exchange in *Salmonella*. *J. Bacteriol.*, **64**, 679-699, 1952. 21) Zinder, N. D.: Cited in Luria, S. E. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **18**, 237-244, 1953. 22) Zinder, N. D.: Lysogenic conversion in *Salmonella typhimurium*. *Science*, **126**, 1237, 1957.